ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

A. CZERNY · F. KRAUS · FR. MÜLLER · M. v. PFAUNDLER
A. SCHITTENHELM

REDIGIERT VON

M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN

A. SCHITTENHELM
MÜNCHEN

SIEBENUNDVIERZIGSTER BAND

MIT 199 ABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1934

ISBN-13: 978-3-642-88817-5 e-ISBN-13: 978-3-642-90672-5
DOI: 10.1007/978-3-642-90672-5

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1934 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1934

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Schlomka, Privatdozent Dr. G. Commotio cordis und ihre Folgen. (Die Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz.) Mit 10 Abbildungen 1

II. Luisada, Professor Dr. A. Über Lungendynamik. Mit 18 Abbildungen 92

III. Rietschel, Professor Dr. H. Das alimentäre Fieber. (Mit einem Anhang: Das Neugeborenenfieber.) Mit 1 Abbildung 185

IV. Kirsch, Dr. O. Invagination und Spasmophilie. Mit 5 Abbildungen 226

V. Gänsslen, Professor Dr. M. Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren. Mit 147 Abbildungen 275

VI. Singer, Dr. K. Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips. Mit 1 Abbildung 421

VII. Schur, Dr. M. Probleme der adhäsiven Perikarditis. Mit 6 Abbildungen 548

VIII. Disselbeck, Dr. L. und Privatdozent Dr. P. Uhlenbruck. Der Brand der Extremitäten. Mit 11 Abbildungen 606

Namenverzeichnis 651

Sachverzeichnis 669

Inhalt der Bände 26—47 680

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25.

I. Commotio cordis und ihre Folgen. (Die Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz[1].)

Von

G. SCHLOMKA-Bonn.

Mit 10 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

I. Einleitung 4
II. Die experimentelle Commotio cordis und ihre Folgen 9
1. Versuchsanordnung 9
2. Ergebnisse 12
a) Die experimentelle Commotio cordis 12
Das kommotionelle Verhalten des Elektrokardiogramms S. 12. — Das kommotionelle Verhalten des arteriellen und venösen Druckes S. 24. — Das kommotionelle Verhalten des Herzröntgenbildes S. 28. — Die kommotionellen autoptischen Befunde S. 31. — Besonderheiten im kommotionellen Verhalten sensibilisierter Tiere S. 32.
b) Der experimentelle postkommotionelle Herzdauerschaden 37
3. Pathophysiologie der experimentellen kommotionellen Herzschädigung . . . 42
Die experimentelle Commotio cordis als Ausdruck einer unmittelbaren Traumaeinwirkung auf das Herz selbst S. 42. — Pathophysiologie der akuten kommotionellen Herzfunktionsstörung S. 46. — Pathophysiologie des postkommotionellen Herzdauerschadens S. 54.
III. Die Klinik der Commotio cordis und ihrer Folgen 56
1. Patho-Physiologie 56
a) Die akuten kommotionellen Erscheinungen 58
b) Die chronischen postkommotionellen Folgen 63
c) Komplikationen der kommotionellen Herzschädigung 69
2. Diagnose 70
3. Prognose 77
4. Therapie 78
IV. Die sportärztliche Bedeutung der Commotio cordis 82
V. Die medizinisch-rechtliche Beurteilung der Commotio cordis und ihrer Folgen 84
VI. Schluß 90

Literatur.

ASCHNER, B.: Lehrbuch der Konstitutionstherapie. Stuttgart-Leipzig 1933.
ASCHOFF: Zur Frage der subendokardialen Blutungen. Virchows Arch. **213** (1913).
BAMBERGER: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. Wien 1857.
BEITZKE: Diskussionsbemerkung. Zbl. allg. Path. **37** (1926).
BERBLINGER: Über die subendokardialen Blutungen. Zbl. path. Anat. **28** (1917).

[1] Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Bonn. Direktor: Prof. Dr. M. BÜRGER.

BERGMANN, v.: Funktionelle Pathologie. Berlin 1932.
BODEN u. NEUKIRCH: Elektrokardiographische Studien am isolierten Säugetier- und Menschenherzen bei direkter und indirekter Ableitung. Pflügers Arch. **171** (1918).
BOEHM, H.: Die Veränderungen des Herzens nach direkter transdiaphragmatischer Herzmassage. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **27** (1914).
BORGARD u. HERMANNSEN: Kombinierte Herz- und Lungenfunktionsprüfung. Dtsch. Arch. klin. Med. **175** (1933).
BRAINE et RAVINE: Les lésions traumatiques des boxeurs. Presse méd. **1923**.
BRAMANN, v. C.: Lebensgefahr im Kampfsport. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 15.
CLERC: L'obstruction coronarienne aigue. J. Méd. **19** (1930).
CONDORELLI: Die Ernährung des Herzens. Dresden u. Leipzig 1932.
CULLIS and TRIBE: Distribution of Nerves in the Heart. J. of Physiol. **46** (1913).
DEUTSCH: Sekundenherztod im Boxkampf. Wien. Arch. inn. Med. **20** (1930).
DIETRICH, A.: Herzmuskelschädigungen durch mittelbare Verletzungen im Kriege. Virchows Arch. **237** (1922).
DIONIS: Zit. nach STERN.
DRESSLER: Charakteristische Veränderungen des Elektrokardiogramms beim Coronarverschluß. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 39.
DRURY: The Influence of Vagal Stimulation upon the Force of Contraction und the Refraktory Period of Ventricular Muscle in the Dogs Heart. Heart **10** (1923).
— and SMITH: Observations relating to the Nerve Supply of the Coronary Artery of the Tortoise. Heart **11** (1924).
DUCHEK: Die Krankheiten des Herzens, des Herzbeutels und der Arterien. Erlangen 1862.
DÜMS: Handbuch der Militärkrankheiten, Bd. 2. Leipzig 1899.
EBBINGHAUS, H.: Ein Beitrag zur Lehre von den traumatischen Erkrankungen des Herzens. Dtsch. Z. Chir. **66** (1903).
EDENS: Lehrbuch der Perkussion und Auskultation. Berlin 1920.
— Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin 1929.
EGMOND, VAN: Über die Wirkung einiger Arzneimittel beim vollständigen Herzblock. Pflügers Arch. **154** (1913).
EPPINGER u. ROTHBERGER: Zur Analyse des Elektrokardiogramms. Wien. klin. Wschr. **1909**.
FRAENKEL, E.: Über traumatischen Kranzarterienverschluß. Münch. med. Wschr. **1904**, Nr 28.
— Über Trauma und Arteriosklerose. Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 46.
FRANCK: Das klinische und elektrokardiographische Bild der Coronarthrombose. Med. Klin. **1930**, Nr 9.
GEIGEL: Leitfaden der diagnostischen Akustik. Stuttgart 1908.
GOLDENBERG u. ROTHBERGER: Über den Krampf der Coronargefäße. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 39.
GOLOBIEWSKI: Zit. nach PLEASANTS.
GRUBER u. LANZ: Ischämische Herzmuskelnekrose bei einem Epileptiker und Tod im Anfall. Arch. f. Psychiatr. **1919**.
HENKEL, G.: Anfallsweise Störungen der Reizbildung und Reizleitung im menschlichen Herzen. Dtsch. Arch. klin. Med. **167** (1930).
HERING: Der Sekundenherztod. Berlin 1915.
— Die Carotissinusreflexe. Dresden 1927.
HESS, W. R.: Die Regulierung des Blutkreislaufs. Leipzig 1930.
HOCHREIN, M.: Der Coronarkreislauf. Berlin 1932.
— u. ECKHARDT: Zur Dynamik verschiedener Klappenfehler. Klin. Wschr. **1930**, Nr 1.
HOMUTH, O.: Die Rolle der Körperflüssigkeiten bei der Vitalfärbung von Zellen und Fasern. Z. exper. Med. **55** (1927).
— Die Rolle der normalen und vermehrten Gewebsflüssigkeit bei der Trypanblaufärbung. Z. exper. Med. **62** (1928).
HUSTEN: Defekt des Septum ventriculorum auf traumatischer Grundlage. Zbl. allg. Path. **37** (1926).
JAFFÉ: Über plötzliche Todesfälle und ihre Pathogenese. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 48.
JERVELL: Norsk. Mag. Laegevidensk. **1933 I.** Ref. Med. Klin. **1933**, Nr 37.

Jessen, F.: Ein Fall von traumatischer Perikarditis. Mschr. Unfallheilk. **5**, Nr 8 (1898).
Jochmann, G.: Zur Kasuistik traumatischer Herz- und Gefäßaffektionen. Mschr. Unfallheilk. **9**, Nr 9 (1902).
Kahn: Elektrokardiogrammstudien. Pflügers Arch. **140** (1911).
— Zur Frage nach der Wirkung des Verschlusses der Coronararterien des Herzens. Pflügers Arch. **163** (1916).
Kirchenberger: Ein Beitrag zur Kenntnis der traumatischen Vitien. Wien. med. Wschr. **1911**.
Kisch: Beiträge zur pathologischen Physiologie des Coronarkreislaufes. Dtsch. Arch. klin. Med. **135** (1921).
Koch: Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von Husten. Zbl. allg. Path. **37** (1926).
Koch, E.: Über die ursächlichen Beziehungen von Unfallfolgen usw. Diss. Bonn 1913.
Koch, Eb.: Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs. Dresden u. Leipzig 1931.
Kohn, H.: Angina pectoris und Unfall. Klin. Wschr. **1929**, Nr 17/18.
— Zur Angina pectoris. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**.
Külbs: Experimentelle Untersuchungen über Herz und Trauma. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **19** (1909).
— u. Strauss: Herz und Trauma; weitere experimentelle Untersuchungen. Klin. Wschr. **1932**.
Küttner u. Baruch: Der traumatisch-segmentäre Gefäßkrampf. Bruns' Beitr. klin. Chir. **120** (1920).
Laubry, Bloch et Meyer: Bradykardie par dissociation auriculo-ventriculaire complète d'origine traumatique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37** (1931).
Lewis and Mathison: Auriculo-ventricular Heart-Blok as a Result of Asphyxia. Heart **2** (1910/11).
Mendelssohn, M.: Vorstellung eines Falles von traumatischer Myokarditis. Münch. med. Wschr. **1898**.
Mönckeberg: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. 1924.
Nélaton: Zit. nach Stern.
Neubürger: Herz, Epilepsie, Angina pectoris. Klin. Wschr. **1933**, Nr 35.
Nordmann, M.: Kreislaufstörungen und pathologische Histologie. Dresden u. Leipzig 1933.
Oberndorfer: Die anatomischen Grundlagen der Angina pectoris. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 36.
Parade: Über Störungen des Herzrhythmus und das Absterben des Herzens bei experimenteller Embolie von Luft und Kohlesuspension in den linken Ventrikel. Arch. f. exper. Path. **138** (1928).
— u. Stepp: Über experimentell erzeugte Myokardschädigungen durch Jodipininjektion in die Herzkammerwandung des Hundes und die auftretenden Veränderungen im Elektrokardiogramm. Z. klin. Med. **113** (1931).
Pardee: Clinical Aspects of the Electrocardiogram. New York 1928.
Pleasants, J. H.: Traumatic Pericarditis, Endocarditis and Myocarditis. Hopkins Hosp. Bull. **14** (1903).
Ratschow: Experimentelle Studien über periphere Durchblutungsstörungen und ihre Beziehungen zur peripheren Gangrän. Klin. Wschr. **1933**, Nr 22.
Rehn: Handbuch der praktischen Chirurgie, 4. Aufl., Bd. 2. 1913.
Reichardt: Einführung in die Unfall- und Invalidenbegutachtung. Jena 1921.
Ribbert: Über die subendokardialen Blutungen im Bereich des Atrioventrikularbündels. Wien. klin. Wschr. **1915**, Nr 6.
Riedinger: Handbuch der praktischen Chirurgie, 4. Aufl., Bd. 2. 1913.
Riegel, F.: Zur Lehre der chronischen Myokarditis. Z. klin. Med. **14** (1888).
Rimbaud: Les endo-myo-péricardites traumatiques. Arch. gén. Méd. **1906 II**.
Roemheld: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**.
Rothberger: Normale und pathologische Physiologie der Rhythmik und Koordination des Herzens. Erg. Physiol. **32** (1931).
— u. Scherf: Zur Kenntnis der Erregungsausbreitung vom Sinus auf den Vorhof. Z. exper. Med. **53** (1926).
Rühl: Über den Gasstoffwechsel des insuffizienten Herzens. I. Mitt. Herzinsuffizienz durch Histamin. Naunyn-Schmiedbergs Arch. **172** (1933).

RUMPF, TH.: Die Behandlung der Herzneurose. Dtsch. med. Wschr. **1905**, Nr 52.
RUMPF u. SELBACH: Herzkrankheiten und Unfall. Mschr. Unfallheilk. **17**, Nr 10/11 (1910).
RUSCA, FR.: Experimentelle Untersuchungen über die traumatische Einwirkung der Explosionen. Dtsch. Z. Chir. **132** (1915).
SAMOJLOFF: Weitere Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Pflügers Arch. **135** (1910).
SCHERF: Zur Entstehungsweise der extrasystolischen Allorhythmien. Z. exper. Med. **51** (1926).
— Die Amylnitritprobe als Funktionsprüfungsmethode des spezifischen Herzmuskelsystems. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 4.
SCHLOMKA: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Herzstichverletzung. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 15.
— Commotio cordis. Klin. Wschr. **1933**, Nr 43.
— Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß stumpfer Brusttraumen auf das Herz. V. Mitt. Das besondere Verhalten sensibilisierter Tiere. Z. exper. Med. **92** (1934).
— Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß stumpfer Brusttraumen auf das Herz. VI. Mitt. Der chronische postkommotionelle Herzschaden. Z. exper. Med. **93** (1934).
— u. HINRICHS: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß stumpfer Brusttraumen auf das Elektrokardiogramm. Z. exper. Med. **81** (1932).
— u. SCHMITZ: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß stumpfer Brusttraumen auf das Herz. II. Mitt. Z. exper. Med. **83** (1932).
— — Experimentelle Unterschungen über den Einfluß stumpfer Brusttraumen auf das Herz. III. Mitt. Z. exper. Med. **85** (1932).
— — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß stumpfer Brusttraumen auf das Herz. IV. Mitt. Die akute traumatische Herzdilatation. Z. exper. Med. **90** (1933).
SCHLÜTER, R.: Über paroxysmale Tachykardie als Unfallkrankheit. Med. Klin. **1905**, Nr 15.
SCHMIDT, O.: Luftbefunde im Kreislauf bei stumpfer Gewalt gegen den Brustkorb. Z. gerichtl. Med. **15** (1930).
SCHMINCKE: Beitrag zur traumatischen Ätiologie der Arteriosklerose. Dtsch. Arch. klin. Med. **149** (1925).
SCHÖNE: Behandlung der paroxysmalen Tachykardie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**.
SCHULTZE: Über den Einfluß von stumpfen Gewalteinwirkungen usw. Diss. Berlin 1910.
SMITH: Further Observations on the T Wave of the Electrocardiogram of the Dog following the Ligature of the Coronary Artery. Arch. int. Med. **22** (1918); **25** (1920).
STEPP: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**.
STERN: Die traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Jena 1930.
— Trauma als Ursache innerer Krankheiten. Neue Deutsche Klinik, Bd. 10. Berlin-Wien 1932.
STURSBERG: Bemerkungen über die praktische Bedeutung der Untersuchungen von KÜLBS über „Herz und Trauma" und „Herz und Lunge". Ärztl. Sachverst.ztg **1910**, Nr 6.
TANNENBERG, J.: Entzündungsversuche im anaphylaktischen Shock. Verh. dtsch. path. Ges. **1926**.
THIEM: Handbuch der Unfallerkrankungen, 2. Aufl. 1910.
URBACH: Die Verletzungen des Herzens durch stumpfe Gewalt. Beitr. gerichtl. Med. **4** (1922).
WENCKEBACH u. WINTERBERG: Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927.
WINTERNITZ u. SALGE: Ein Fall von Sinusbradykardie durch Sinusarterienthrombose. Wien. Arch. inn. Med. **16** (1929).
ZANNINI: Zit. nach STERN.

I. Einleitung.

Mit der vorliegenden Arbeit soll nicht in erster Linie eine Übersicht und kritische Wertung des Schrifttums über die in mancher Hinsicht wichtigen Fragen der Herzschädigung durch *stumpfe* Gewalteinwirkungen auf die Brustwand erstrebt werden. Ziel dieser zusammenfassenden Darstellung ist vielmehr,

die *Klinik* der nicht zu Klappen- oder Wandrupturen führenden „mittelbar-traumatischen" Herzschädigung auf der Grundlage *experimenteller* Untersuchungen in theoretischer Hinsicht neu und zureichend zu begründen und damit zugleich *konkretere* Handhaben für die *Praxis des Einzelfalles* zu gewinnen. Anlaß und Berechtigung zu einem solchen Unternehmen leiten sich daraus her, daß unser jetziges Wissen auf diesem Gebiet für die verschiedenen Belange des *Arztes* in vieler Hinsicht durchaus *unbefriedigend* ist.

Pathologisch-anatomische und tierexperimentelle Erfahrungen haben zwar die grundsätzlich wichtige Tatsache erwiesen, daß stumpfe Gewalteinwirkungen auf die Brust sogar dann zu schweren, ja tödlichen Verletzungen des Herzens führen können, wenn die Brustwand selbst nur *geringfügige* oder *überhaupt keine* Folgen der stattgehabten Gewalteinwirkung erkennen läßt. Dem *Arzt* gibt indessen diese in pathologisch-anatomischer, unfallrechtlicher und forensischer Beziehung so außerordentlich bedeutsame Kenntnis weder am Krankenbett [mit Ausnahme gewisser Fälle im Gebiet der Herzchirurgie (Rose)] noch in seiner Tätigkeit als Gutachter Wesentliches. Denn entweder führen derartige grobe Herzverletzungen (meist) rasch zum Tode; oder bei längerem Überleben bildet dann die Frage der traumatischen Schädigung und schweren Funktionsbeeinträchtigung des Herzens wegen der aufdringlichen oder doch bald eindeutigen klinischen Symptome kaum ein Problem. Die Schwierigkeit und das *besondere praktische* Interesse für den Arzt liegt vielmehr gerade in der Frage der traumatischen Schädigung des Herzens *ohne* solche groben Zerstörungen seines „funktionellen Baues", d. h. in dem, was im Schrifttum unter den umstrittenen und zum Teil recht unklaren Begriffen der „*Commotio cordis*" einerseits und der „*traumatischen Myokarditis*" andererseits vielfach Erörterung gefunden hat.

Unter dem ersteren, bzw. seinem Synonym der „Commotio thoracica", sind die oft so schweren akuten Symptome kardio-vasculärer und cerebraler Art zusammengefaßt worden, welche häufig nach *stumpfen* Gewalteinwirkungen auf die Brustwand auftreten, „ohne daß irgendwelche erheblicheren materiellen Veränderungen der Wandung und der Binnenorgane zu finden wären" (Riedinger). Klinisch hat diese Erscheinungen namentlich Riedenger schon zum Teil in ihrer *Besonderheit* erkannt und kurz folgendermaßen beschrieben: „... Wohl in den meisten Fällen geht der Insult spurlos an dem Getroffenen vorüber, in anderen Fällen kann es aber auch zu einem charakteristischen Bild kommen. Manche der Patienten stürzen mit einer tiefen Inspiration nach einem solchen Trauma, das fast ausnahmslos auf die Sternalfläche auftraf, wie leblos zusammen, werden blaß und kühl. Der Puls ist klein, kaum fühlbar, verlangsamt, aussetzend, die Atmung oberflächlich, hastig und unregelmäßig. Viele erholen sich rasch wieder, bei anderen dauert es länger und einzelne kommen nicht wieder zum Bewußtsein, sondern gehen vielmehr unmittelbar nach dem Stoß zugrunde...". Diese Schilderung der Commotio cordis bedarf jedoch noch einiger wesentlicher Ergänzungen: Zunächst finden sich in der Literatur neben Angaben einer kommotionellen Pulsverlangsamung (z. B. bei Kirchenberger, Schulze) fast noch häufiger solche über auffällige, oft sogar hochgradige Pulsbeschleunigungen (z. B. bei Rumpf, Schlüter) und Arhythmien (z. B. bei Thiem, Stern, Rumpf und Selbach, Dietrich, Schulze) einerseits, und das Auftreten des „Puls-Aussetzens" (z. B. bei Düms) und der Pulsverlang-

samungen in Form sich wiederholender typischer ADAM-STOKESscher Syndrome (z. B. bei DIETRICH) andererseits. Ferner müssen sehr viel mehr als wesentliches, ja als *charakteristisches* Begleitsymptom der Commotio cordis *cerebrale* Erscheinungen angesehen werden, als dies etwa in der oben angeführten Beschreibung RIEDINGERS zum Ausdruck kommt. Nach vielfachen Angaben der Literatur treten nämlich fast regelmäßig unmittelbar nach Einwirkung solcher Brusttraumen *Bewußtseinsstörungen* ein, oft nur in Form leichter, sekundenlanger Schwindel- bzw. Ohnmachtsanwandlungen, sehr häufig aber auch in Gestalt einer völligen und bedrohlichen Bewußtlosigkeit; letztere kann, wie dies RIEDINGER selbst ausführlicher für einen seiner Fälle schildert, „geraume Zeit", jedenfalls über Stunden hinaus dauern. Ganz besonders hervorgehoben werden muß schließlich noch der von RIEDINGER ebenfalls schon erwähnte, in klinischer und vor allem in unfallrechtlicher und forensischer Hinsicht so wichtige Umstand des nicht so seltenen *tödlichen* Ausgangs einer solchen Commotio cordis. Im Schrifttum finden sich eine ganze Anzahl gesicherter Beobachtungen, in denen nach verhältnismäßig, oft sogar auffallend leichten stumpfen Brusttraumen der Tod bei bis dahin Herzgesunden erfolgte, teils unmittelbar unter der Einwirkung des Traumas *apoplektiform*, teils kürzere oder längere Zeit (bis zu einigen Stunden) danach (NÉLATON, SENATOR, REUBOLD). So erschien erst wieder ganz kürzlich in einem rheinischen Provinzblatt folgende charakteristische Notiz: „In Fr. ereignete sich in einer Stellmacherwerkstatt ein schwerer Unfall, der ein Menschenleben forderte. Ein Bruder des Betriebsinhabers war damit beschäftigt, an der Kreissäge Holz zu schneiden, wobei ihm ein Holzstück gegen die Herzgegend flog, was den alsbaldigen Tod zur Folge hatte...".

Gerade derartige eindrucksvolle Ereignisse legen durch die schwerverständliche Diskrepanz zwischen Geringfügigkeit der Gewalteinwirkung und deletärem Effekt die Frage nach dem eigentlichen Wesen der Commotio cordis nahe. Dies um so mehr, als zudem in solchen Fällen der autoptische Befund zu allermeist überraschend gering, ja häufig sogar völlig negativ ist. Eben diese Tatsache hat dann wohl ganz besonders die Vorstellungen über die Pathogenese der Commotio cordis in die Richtung gelenkt, die auch heute ale *Lehrmeinung* wohl *allgemein* gilt: Ihr zufolge handelt es sich bei den nach stumpfen Brusttraumen auftretenden kardio-vasculären und cerebralen Erscheinungen um den Effekt eines, sei es von der Körperoberfläche, sei es von visceralen Receptoren ausgehenden und über das Zentralnervensystem verlaufenden *Reflexes*; dieser wirkt sich dann einerseits in Analogie zum GOLTZschen Klopfversuch direkt am Herzen selbst, andererseits an der Kreislaufperipherie namentlich des Splanchnicusgebietes im Sinne eines „*Shocks*" aus.

Die Annahme einer solchen, also *primär-reflektorischen* Genese der Commotio cordis befriedigt aber zunächst schon gerade im Hinblick auf jene deletären Ausgänge derselben nicht. Denn für deren ganz akute Form müßte man die unwahrscheinliche Annahme machen, ein solcher von einer umschriebenen Körperstelle nervös-reflektiorisch ausgelöster Shock setze *momentan sämtliche* Kreislaufregulationen außer Funktion. Dabei aber bleiben wiederum die Beobachtungen eines erst einige Zeit (evtl. mehrere Stunden) nach Einwirkung der Gewalt eingetretenen Todes als Folge eines doch nur einen Augenblick einwirkenden und keine Gewebszertrümmerungen bedingenden Traumas *vollends* unverständlich. Die Reflextheorie der Commotio cordis versagt aber auch schon

ganz allgemein gegenüber der nach dem Schrifttum offenbar so unterschiedlichen kommotionellen Reaktions*art* des einzelnen Herzens, mit ganz ungewöhnlicher Pulsverlangsamung einerseits, mit hochgradiger Pulsbeschleunigung und Pulsunregelmäßigkeit andererseits. Denn ein „Herzreflex" mit so variablem Effekt ist sonst bisher nicht bekannt.

Mit einer shockartigen Natur der Erscheinungen nach stumpfen Brustwandtraumen wäre zudem auch nicht in Einklang zu bringen die von verschiedenen Seiten immer wieder zum Teil mit guten Gründen behauptete, im allgemeinen heute allerdings nicht als gesichert anerkannte „*akute traumatische Herzdilatation*" als Begleitsymptom der Commotio cordis. Ebenso schwer einzuordnen in die „Reflextheorie" ist fernerhin ein oben nicht erwähntes, aber in der Einzelkasuistik recht häufig beschriebenes subjektives Symptom der Commotio cordis, nämlich das Auftreten mehr minder ausgesprochener, oft sogar typischer und schwerster Schmerzen ganz im Sinne einer „*Angina pectoris traumatica*".

Überhaupt gibt ja, wie dies z. B. auch STERN hervorhebt, für die Praxis die zur Zeit herrschende Lehre von der Commotio cordis in diagnostischer Hinsicht auch sonst keinerlei Handhaben zur Abgrenzung der Commotio cordis gegenüber einem anderweitigen „Shock" oder „Kollaps". Und doch hängt in Fällen, in denen neben der Commotio cordis gleichzeitig schwere andere Verletzungen vorliegen oder insbesondere an den inneren Organen in die Differentialdiagnose gezogen werden müssen, von der zutreffenden Beurteilung der Sachlage und der richtigen Indikationsstellung zu einem evtl. chirurgischen Eingriff gegebenenfalls alles ab!

Völlig versagt schließlich auch die Annahme einer primär reflexartigen Natur der Commotio cordis für die Erklärung der in der Literatur vielfach und einwandfrei beschriebenen kommotionellen *Spät*folgen. Wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit derartiger Vorkommnisse, auf die im Verlaufe der Darstellung noch mehrfach eingegangen werden muß, sei hier zum Beleg eine der besten und eindeutigsten Beobachtungen aus einer Mitteilung von RUMPF und SELBACH etwas ausführlicher (nach STERN) wiedergegeben:

„36jähriger Offizier, bis dahin vollkommen gesund und in allen militärischen Strapazen als leistungsfähig erprobt, fiel beim Sturz mit dem Pferde auf den Kopf und auf die linke Seite, wobei die linke Brust auf den herabgefallenen Helm fiel. Er trug eine Stirnwunde davon und war einige Zeit bewußtlos. Nachher Atembeschwerden, Stimmlosigkeit und Ohnmachtsanwandlungen. Am nächsten Tage schmerzhafter Druck in der Herzgegend. Dann wurde eine Pulsbeschleunigung konstatiert und zeitweise Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit und weiterhin trat langsam eine Vergrößerung der Herzdämpfung ein. Der Patient schenkte anfangs seinen Beschwerden wenig Beachtung, um nicht als empfindlich zu gelten und in der Hoffnung, die Attacke überwinden zu können. Nach einigen Monaten Kur in Nauheim nur vorübergehende Besserung. In der Folge trat wieder eine Verschlechterung ein; die Herzaktion zeigte wieder 140 Pulse in der Minute, bei deutlicher Unregelmäßigkeit. Die Herzdämpfung war beträchtlich vergrößert, die Herztöne waren rein. Für Lues kein Anhaltspunkt; trotzdem angewandte Jod- und Quecksilberpräparate hatten keinen Erfolg. Tod im 3. Jahre nach dem Unfall. Die von RIBBERT gemachte Obduktion ergab ganz geringe Veränderungen an der Aorta, eine kleine unbedeutende Schwiele in der Herzmuskulatur, dagegen eine hochgradige Erweiterung aller Herzhöhlen, besonders an der rechten Kammer und dem rechten Vorhof auffallend. Die Kranzarterien waren als gesund zu betrachten. Folgen einer Infektionskrankheit, welche als Ursache der schweren Herzerkrankung und des Herztodes bezeichnet werden konnten, waren nicht vorhanden. Alle übrigen Organe normal."

Da auch anamnestisch kein Anhaltspunkt für Alkohol- oder Nicotinmißbrauch zu gewinnen gewesen war, muß das zum Tode führende Herzleiden mit den Autoren (RUMPF und SELBACH, STERN) wohl als durch den Sturz traumatisch bedingt angesehen werden.

Daß derartige Vorkommnisse nicht auf einen durch das Trauma ausgelösten und auf das Herz wirkenden „Reflex" zurückgeführt werden können, ist klar. Aber auch der heute namentlich in Gutachten allgemein übliche Brauch, bei solchen posttraumatischen Herzschäden eine chronische „traumatische Myokarditis" als Ausgang einer akuten, ‚Myokarditis traumatica haemorrhagica disseminata" anzuführen bzw. vorauszusetzen, bedeutet keine zureichende Erklärung und ist in dieser Allgemeinheit zudem unberechtigt. Denn in dieser Hinsicht verdankt die Klinik zwar der menschlichen und der tierexperimentellen pathologisch-anatomischen Forschung die Kenntnis, daß multiple kleine, herdförmige Blutungen in das Myokard, in das spezifische System und unter das Endokard nach stumpfen Brustwandtraumen und anderen „mittelbaren" Gewalteinwirkungen auf das Herz *ohne* begleitende gröbere Verletzungen dieses Organes häufig, aber keineswegs immer (!) vorkommen, bzw. vorkommen *können* (ASCHOFF, MÖNCKEBERG, RIBBERT, BERBLINGER, KÜLBS). So bedeutsam diese Feststellung *allgemein* nosologisch ist, im Einzelfall bleibt zunächst doch schon die Frage *offen*, ob überhaupt oder in welchem Ausmaß solche autoptisch gefundenen oder klinisch ja bestenfalls nur gemutmaßten Blutungsherdchen zu *wesentlichen* Funktionsstörungen des Herzens geführt haben oder führen konnten. Ebenso muß es wohl stets unentschieden gelassen werden, wie weit umgekehrt etwa posttraumatisch beobachtete Funktionsstörungen zur Annahme solcher anatomischen Herzschädigungen berechtigen. Denn bisher *fehlen* exakte klinische oder experimentelle *Erfahrungen* über den *wirklichen* Einfluß derartiger, meist zudem recht geringfügiger anatomischer herdförmiger Myokardveränderungen auf die Tätigkeit und Leistungsfähigkeit des Herzens. Die Lage wird noch schwieriger, wenn auf Grund des anatomischen Nachweises oft nur weniger kleiner Narben im Myokard als *mutmaßlicher* Folge traumatischer Herdblutungen in gutachtlicher Hinsicht ein *Rück*schluß gezogen werden soll auf den Grad der akuten kommotionellen Funktionsbeeinträchtigung des Herzens und damit auf die Schwere der Gewalteinwirkung. Das gleiche gilt, wenn unter solchen Umständen zu der Frage nach der *Entwicklung* eines chronischen „traumatischen Herzmuskelleidens" Stellung genommen werden muß. Die Unsicherheit ist um so größer, als selbst pathologisch-anatomisch solche Blutungsherdchen und damit natürlich auch von solchen abgeleitete kleine Myokardschwielen, besonders subendokardialen Sitzes, keineswegs eindeutig sind im Sinne einer Traumafolge. Denn, wie besonders auch URBACH hervorhebt, können solche recht häufig aus sehr verschiedenen anderen Ursachen, z. B. „asphyktisch" oder toxisch (ROTHBERGER) entstehen.

Angesichts dieser Sachlage wird daher für den Arzt die Beurteilung des Einzelfalles durch die angeführten und in allgemeiner Hinsicht zwar grundsätzlich wichtigen positiven Erfahrungen der menschlichen und tierexperimentellen pathologischen Anatomie oft nur *erschwert*. Dies um so mehr, als auffälligere oder klinisch eindeutige Zeichen einer chronischen Herzmuskelschädigung den — allerdings häufig wenig klaren — Angaben der Literatur zufolge wohl nicht so selten erst einige Zeit nach dem angeschuldigten Unfallereignis hervor-

treten. Tatsächlich zeigt dementsprechend das einschlägige Schrifttum sowohl in den kasuistischen Beiträgen wie zusammenfassenden Darstellungen die gleiche Unsicherheit. Dabei beziehen sich die zutage tretenden, oft recht erheblichen Meinungsverschiedenheiten namentlich in der Begutachtungspraxis nicht nur auf eine abweichende Bewertung von Einzelheiten, sondern bekunden mehr minder auseinandergehende Auffassungen über *grundsätzliche* Fragen der „traumatischen Herzschädigung" überhaupt. Die Ursache für einen solchen gerade in der Praxis peinlich empfundenen Zustand liegt nach dem oben Ausgeführten wohl in erster Linie darin, daß die „traumatischen Herzschädigungen" sowohl begrifflich wie praktisch-diagnostisch ziemlich unklar und jedenfalls unzulänglich abgegrenzt werden; bzw. im weiteren Sinne darin, daß die *Grundlagen* für eine zureichende Abgrenzung und begriffliche Klarstellung an Hand der klinischen, pathologisch-anatomischen und experimentellen Erfahrungen bis jetzt noch nicht gegeben sind.

Der Grund hierfür wiederum ist wohl hauptsächlich darin zu sehen, daß die bisherige klinische wie experimentelle Bearbeitung des Themas „Herz und Trauma" (in dem hier abgegrenzten Sinne) im wesentlichen rein pathologisch-anatomisch orientiert war. Eine eingehende Untersuchung der *funktionellen* Beeinträchtigung des Herzens durch stumpfe Brustwandtraumen und der Versuch einer besseren Einsicht in die Klinik der traumatischen Herzschädigungen mit Hilfe pathologisch-*physiologischer* Analyse ist dagegen meines Wissens noch nicht unternommen. Diese Tatsache ist aber um so auffälliger, als, wie oben schon im einzelnen angeführt, einerseits als Folge stumpfer Brustwandtraumen Herz*funktionsstörungen* der verschiedensten Art im klinischen Bild jedenfalls in der ersten Zeit nach der Gewalteinwirkung vorherrschen, andererseits die morphologischen Befunde im Gegensatz dazu ja allermeist unverhältnismäßig geringfügig sind und dies auch, wie in dem beschriebenen Fall von Rumpf und Selbach, späterhin oft bleiben. Zudem finden derartige klinische Hinweise auf die Bedeutung traumatischer Herzstörungen in gewissen, allerdings mehr gelegentlich gemachten und bisher jedenfalls wenig gewürdigten Erfahrungen des Tierexperimentes (Riedinger, Külbs) Analoga, welche in der Pathogenese der Herzschädigung durch stumpfe Brustwandtraumen *funktionelle* Momente als *wesentlich* und auch für den Gesamtorganismus bedeutsam vermuten lassen.

Um so mehr schien daher als notwendig und zugleich aussichtsreich die Aufgabe gegeben, in *Ergänzung* der bisher bekannten Tatsachen der pathologischen Anatomie und der bislang im wesentlichen ebenfalls morphologisch orientierten experimentellen Forschung dieses Gebietes den Einfluß stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz *pathologisch-physiologisch* zu untersuchen. Als Ziel schwebte dabei vor, für die Probleme der Klinik neue Grundlagen zu schaffen, etwa im Sinne einer „*funktionellen Pathologie*" (v. Bergmann) des durch stumpfe Brustwandtraumen geschädigten Herzens.

II. Die experimentelle Commotio cordis und ihre Folgen.

1. Versuchsanordnung.

Angesichts der Mannigfaltigkeit und Vieldeutigkeit der vorliegenden klinischen wie experimentellen Beobachtungen bestand im Rahmen der so umrissenen

Aufgabe allerdings von vornherein die Notwendigkeit, den Versuch einer pathologisch-physiologischen Analyse auf *breiter* Basis und planmäßig nach verschiedenen Richtungen in Angriff zu nehmen. Die Einzelheiten der zu diesem Zwecke benutzten Versuchsanordnungen sind schon anderen Ortes ausführlicher mitgeteilt. Gemäß dem Ziel der vorliegenden Darstellung sollen daher nur *Plan* und *Entwicklung* der experimentellen Arbeit kurz Darstellung finden.

Ganz allgemein mußten entsprechend der *klinischen* Fragestellung die am Tier angewendeten stumpfen Gewalteinwirkungen einerseits in Art und Ausmaß nach Möglichkeit der menschlichen Unfallpathologie vergleichbar sein. Andererseits war es notwendig, dieselben in ihrer Stärke gerade so zu wählen, daß störende Nebenverletzungen anderer Organe, vor allem aber auch — aus den erörterten Gründen — Schädigungen des Herzens in Gestalt von Zerreißungen der Muskelwände oder Klappen tunlichst vermieden wurden. Daß dies in der Tat gelang, belegt die deshalb schon hier hervorgehobene Tatsache, daß bei insgesamt über 800 untersuchten Traumaeffekten Klappenrupturen nie erfolgten; auch Herzwandrisse oder größere Myokardblutungen fanden sich nur bei knapp $1^1/_2$% der Traumen.

Im Gegensatz zu dem Vorgehen früherer Untersucher wurden die Versuche *stets in Vollnarkose* (mittels Pernocton, Numal oder zumeist Somnifen) vorgenommen. Als Versuchstiere dienten vorwiegend Kaninchen, in geringerer Zahl Katzen und nur zweimal Hunde. Die Traumen selbst bestanden in Schlägen teils mit Holzhämmern verschiedener Größe (260 g, 50 g, 20 g) und Form, teils mit einem Gummi-Reflexhammer von 125 g Gewicht auf die Vorderwand des Thorax und wurden in gewisser Abstufung („leicht", „mittelkräftig", „kräftig") innerhalb des oben bezüglich der Stärke der angewendeten Gewalteinwirkungen charakterisierten Rahmens durchgeführt.

Die Benutzung verschieden großer und verschieden geformter Schlagzeuge geschah vor allem auch, um die Versuche den unterschiedlichen *Arten* der Unfallsereignisse der menschlichen Pathologie bis zu einem gewissen Grad anzupassen. Durch Anwendung des größeren Holzhammers (von 260 g Gewicht und einem Radius der Aufschlagfläche von 2,5 cm) sollten die Gewalteinwirkungen nachgeahmt werden, bei denen neben einer *Erschütterung* des ganzen Brustkorbes und aller seiner Eingeweide gleichzeitig eine gewisse, wenn auch nur kurzzeitige *Quetschung* stattfindet, wie z. B. beim Eingepreßtwerden zwischen Eisenbahnpuffer. Mit der Verwendung der kleinen Holzhämmerchen (mit einer Schlagfläche von 1,25 bzw. 1,00 cm Radius) hingegen wurde mehr ein Effekt erstrebt ähnlich dem von Verletzungen, deren wesentliche Wirkung in einer auf einen örtlich *enger umgrenzten* Bezirk besonders stark einwirkenden Erschütterung (wie z. B. Erleiden eines Hufschlages vor die Brust) zu sehen ist. Der Gummi-Reflexhammer schließlich erwies sich als recht geeignet, etwas kräftigere Traumen zu erzeugen, ohne gleichzeitig Nebenverletzungen in störendem Ausmaß zu setzen.

Da es zunächst darauf ankam, *grundsätzlich* einen Überblick zu gewinnen über Art und Stärke der Einwirkung stumpfer Brustverletzungen auf die Herzfunktion, wurden bei einem Teil der Versuche die Traumen in geeignet erscheinenden Abständen im Einzelversuch merhfach wiederholt. Spätere Untersuchungsreihen verfolgten dann jedoch am einzelnen Tier gesondert den Effekt nur je *eines* Traumas.

Weiterhin wurden die Versuche im Hinblick auf den *Einwirkungsort* des Traumas variiert. In der Absicht, zunächst einmal Art und Ausmaß der Traumaeinwirkung auf die Herztätigkeit festzustellen, geschah dies anfangs unsystematisch und ohne strengere Lokalisation. Gewisse auffällige Beobachtungen führten dann indessen dazu, in den späteren Versuchen die Bedeutung des Einwirkungsortes der Traumen eingehend durchzuprüfen.

Als *Standardmethode* zur Analyse der so nach Stärke, Art und Ort unterschiedlichen Traumen wurde das *Elektrokardiogramm* gewählt und auch in allen späteren, nicht unwesentlich erweiterten Versuchen beibehalten. Denn dessen Anwendung versprach von vornherein die besten Einblicke in die gemutmaßten traumatischen *funktionellen* Herzschädigungen; und zwar nicht nur im Hinblick auf die durch klinische Beobachtungen wahrscheinlichen Rhythmusstörungen, sondern vor allem auch hinsichtlich etwaiger Funktionsstörungen des Herzmuskels unabhängig von solchen der Schlagfolge.

Ihre erste Erweiterung erfuhren die Versuche dann durch Berücksichtigung des Verhaltens auch der Kreislauf*peripherie* unter der Einwirkung der gesetzten Traumen. Im einzelnen geschah dies durch kurvenmäßige Aufzeichnung des arteriellen und des venösen Druckes (von Arteria carotis communis oder Arteria femoralis bzw. Vena jugularis aus) gleichzeitig mit dem Elektrokardiogramm auf einem Filmstreifen.

Die auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse gaben indessen den Anlaß, auch das Verhalten der Herz*größe* unter der Einwirkung stumpfer Brusttraumen in die Untersuchungen einzubeziehen. Es geschah dies durch *Röntgenserienaufnahmen* in Augenblicken, die nach dem Verhalten des Elektrokardiogramms, des arteriellen und venösen Drucks geeignet schienen, etwaige Herzgrößenänderungen jeweils in ihrem *Maximum* und außerdem in charakteristischen Ablaufstadien zu erfassen. Die zahlenmäßige Auswertung erfolgte planimetrisch.

Die mit diesen Verfahren gemachten Feststellungen haben wir dann schließlich noch in *pathologisch-anatomischer* Hinsicht ergänzt, vor allem auch, um damit einen engeren Anschluß an die früheren experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiet herzustellen. Zu diesem Zweck wurden außer den wenigen Tieren, die akut an den Folgen einer Commotio cordis zugrunde gingen, eine größere Anzahl von ihnen nach Abschluß des Versuches mittels intravenöser Infusion von einigen Kubikzentimetern $MgSO_4$-Lösung durch Lähmung des Atemzentrums momentan und unter Vermeidung asphyktischer Krämpfe getötet und sofort obduziert. Dabei erstreckte sich die autoptische Untersuchung auch sorgfältig auf den Zustand und etwaige Nebenverletzungen der gesamten Brust- und Bauchorgane. Die Herzen selbst wurden in der üblichen Weise eröffnet und einer genauen makroskopischen Betrachtung unterzogen. Eine mikroskopische Untersuchung erfolgte in fast allen Versuchen der ersten Folgen (Schlomka und Hinrichs) in Form von Stichproben aus den Herzabschnitten, die erfahrungsgemäß besonders zum Auftreten von traumatischen Herdblutungen neigen, oder dort, wo schon makroskopisch deutlichere Veränderungen sichtbar waren. In den späteren Versuchen wurde die histologische Untersuchung auf die Fälle beschränkt, die besonders auffällige funktionelle oder röntgenologische oder makroskopisch-anatomische Effekte geboten hatten.

Zur Klärung der Frage der *chronischen* Herzschädigung durch stumpfe Gewalteinwirkungen auf die Brustwand wurde eine größere Anzahl von Tieren,

namentlich der Versuchsreihen mit nur *einem* Trauma im Einzelfall nach Abklingen der akuten kommotionellen Erscheinungen überlebend gelassen. Die weitere Untersuchung erfolgte dann in kürzeren oder längeren Zeitabständen und zum größten Teil mehrfach *elektrokardiographisch* (in allen drei Ableitungen) und *röntgenologisch* unter sonst gleichen Bedingungen wie vor Einwirkung des Traumas zu Beginn des ersten Versuches. Den Abschluß bildete auch bei diesen Untersuchungen dann wiederum die, sei es nach dem inzwischen interkurrent oder kardial erfolgten, sei es nach dem nach Ablauf einer geeignet erscheinenden Frist (durch $MgSO_4$-Injektion) herbeigeführten Tod der Versuchstiere möglichst bald vorgenommene Obduktion und evtl. vorgenommene histologische [1] Untersuchung des Herzens.

2. Ergebnisse.

a) Die experimentelle Commotio cordis.

Dem oben umrissenen Arbeitsplane gemäß wurden mit Hilfe der beschriebenen Verfahren zunächst die *akuten* Einwirkungen stumpfer Brustwandtraumen auf Herz und Kreislauf am Tier untersucht, also das experimentelle Analogen dessen, was in der älteren Klinik unter dem allerdings wenig klaren Begriff der „*Commotio cordis*" bzw. „*Commotio thoracica*" (RIEDINGER) zusammengefaßt und erörtert wurde. Über die gewonnenen Ergebnisse ist in mehreren Mitteilungen in der Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin ausführlicher berichtet worden. Im Rahmen dieser zusammenfassenden Darstellung sollen Einzelheiten daher nur insoweit eingehender berücksichtigt werden, als sie sich bei der abschließenden Betrachtung von wesentlicher Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese und Klinik der traumatischen Herzschädigung erweisen. Im Interesse der Übersichtlichkeit ergibt es sich dabei als zweckmäßig, die erhobenen Befunde im allgemeinen auch hier in der Reihenfolge zu schildern, wie sie erarbeitet wurden.

Das kommotionelle Verhalten des Elektrokardiogramms. In der Tat kommt es unter der Einwirkung der angewendeten verhältnismäßig oft doch sogar sehr leichten stumpfen Traumen auf herznahe Brustwandabschnitte so gut wie *regelmäßig* bei den dazu benutzten Kaninchen und Katzen zu meist recht ausgesprochenen und in gewissem Grade charakteristischen Veränderungen der Herzstromkurve. Diese umfassen zwar alle wesentlichen Arten und Grade krankhafter Abwandlungen des Elektrokardiogramms. Im einzelnen weisen jedoch die verschiedenen Formen kommotioneller Effekte zum Teil recht unterschiedliche Häufigkeiten auf, und zwar in gewisser Abhängigkeit von der Art des angewandten Traumas und der des untersuchten Tieres. Allen kommotionellen Veränderungen des Elektrokardiogramms aber gemeinsam und für die ganze Auffassung der Pathophysiologie der Commotio cordis grundsätzlich wichtig ist folgendes: Alle derartigen Traumaeinflüsse haben eine ausgesprochene Neigung zur *Rückbildung*, und diese *kann* sich verhältnismäßig *schnell* sogar *vollständig* vollziehen. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit dieses Erholungsvorganges wechseln dabei zwar in den verschiedenen Versuchen recht erheblich. Im allgemeinen ist die Rückbildungsfähigkeit jedoch bei den ersten Traumen des Einzelversuches am ausgesprochensten und nimmt dann mit der Anzahl

[1] für deren Durchführung ich Herrn Priv.-Doz. Dr. SCHRADER (Gerichtsärztliches Institut der Universität Bonn) zu großem Dank verpflichtet bin.

und Schwere derselben ab. Zudem weisen die *verschiedenen Arten* elektrokardiographischer Traumaeffekte in dieser Beziehung von vornherein gewisse Unterschiede auf. Die späteren Beobachtungen mit nur einem Trauma im Einzelversuch zeigten jedoch besonders klar, daß sich alle leichten und mittelschweren kommotionellen Effekte bei den Versuchstieren innerhalb $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden praktisch völlig zurückbilden. Bei den wirklich schweren traumatischen akuten Herzfunktionsstörungen ist dies oft, wenn auch keineswegs immer, erst im Laufe von mehreren Tagen, vielfach aber überhaupt nicht mehr der Fall.

Der wohl am *häufigsten* beobachtete Effekt der Brustwandtraumen bestand sowohl bei Kaninchen wie Katzen in *Störungen des Herzrhythmus*, und zwar nomotopen wie heterotopen. Unter den ersteren fand sich fast bei allen Versuchstieren, jedenfalls gelegentlich, *nomotope Pulsverlangsamungen* (Sinusbradykardien), nicht selten erheblicheren Grades, und zwar, wenn isoliert auftretend, anscheinend als Ausdruck eines verhältnismäßig leichten kommotionellen Effektes. Im einzelnen zeigte dabei oft das gleiche Tier indessen auch bei etwa gleichartigen Traumen recht erhebliche Unterschiede im Grad der Bradykardie. Die dadurch bezüglich der Genese derselben noch besonders nahegelegte Annahme einer *reflektorischen Vaguswirkung* trifft jedoch nach dem Ergebnis von insgesamt 17 Versuchen mit doppelseitiger Vagusdurchschneidung und drei Versuchen mit Atropinisierung (0,5 mg Atrop. sulf. pro Kilogramm intravenös) *nicht* zu. Denn es ließ sich einerseits im Einzelversuch bezüglich der Neigung zur posttraumatischen Bradykardie vor und nach Vagusausschaltung kein Unterschied feststellen. Andererseits traten auch insgesamt unter diesen speziellen Bedingungen kommotionelle Pulsverlangsamungen in gleicher Häufigkeit und Stärke auf wie sonst.

Als höchster Grad von kommotioneller Bradykardie kann vielleicht das Auftreten eines posttraumatischen *völligen Herzstillstandes* angesehen werden. Ein solcher wurde bei Kaninchen nicht gar so selten, bei Katzen immerhin auch einige Male verzeichnet. Die Dauer solcher traumatischen Saitenruhe betrug zwar im allgemeinen nur die Zeit weniger fälliger (jedoch kein einfaches Vielfaches solcher!) Herzperioden, konnte in seltenen Beobachtungen aber 15 bis 20 Sekunden überdauern. Sehr wesentlich und in Einklang mit den Feststellungen bezüglich der einfachen Bradykardie stehend ist, daß sich derartige totale Herzstillstände auch nach doppelseitiger Vagusausschaltung erzielen ließen.

Zunächst auffällig, und zwar gerade im Hinblick auf die oben erwähnten klinischen Erfahrungen über „traumatische Tachykardien" ist der Umstand, daß deutlichere posttraumatische *nomotope* Tachykardien unter über 800 untersuchten Traumaeffekten an über 150 Tieren nur dreimal festgestellt wurden. Diese Tatsache steht jedoch in Einklang damit, daß auch sonst eine *spontane*, d. h. nicht zentralnervös oder toxisch bedingte *wesentliche* Beschleunigung des *Sinus*rhythmus nur selten auftritt und experimentell schwer zu erzielen ist, und daß z. B. für die paroxysmale Tachykardie des Menschen meist ebenfalls ein heterotoper Ursprung erwiesen, ja ein nomotoper überhaupt fraglich ist.

Weit häufiger sind dagegen im Experiment kommotionelle Rhythmusstörungen *heterotopen* Ursprunges: In Form von *Extrasystolen* bzw. *Extrasystolien* kamen sie in der großen Mehrzahl der Versuche (bei Kaninchen in rund 90%, bei Katzen in etwa 70%) zur Beobachtung und stellen somit eine

recht charakteristische und oft besonders eindrucksvolle Form der akuten traumatischen Herzfunktionsstörung dar. Im einzelnen ergeben sich jedoch bei den verschiedenen Versuchen erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit

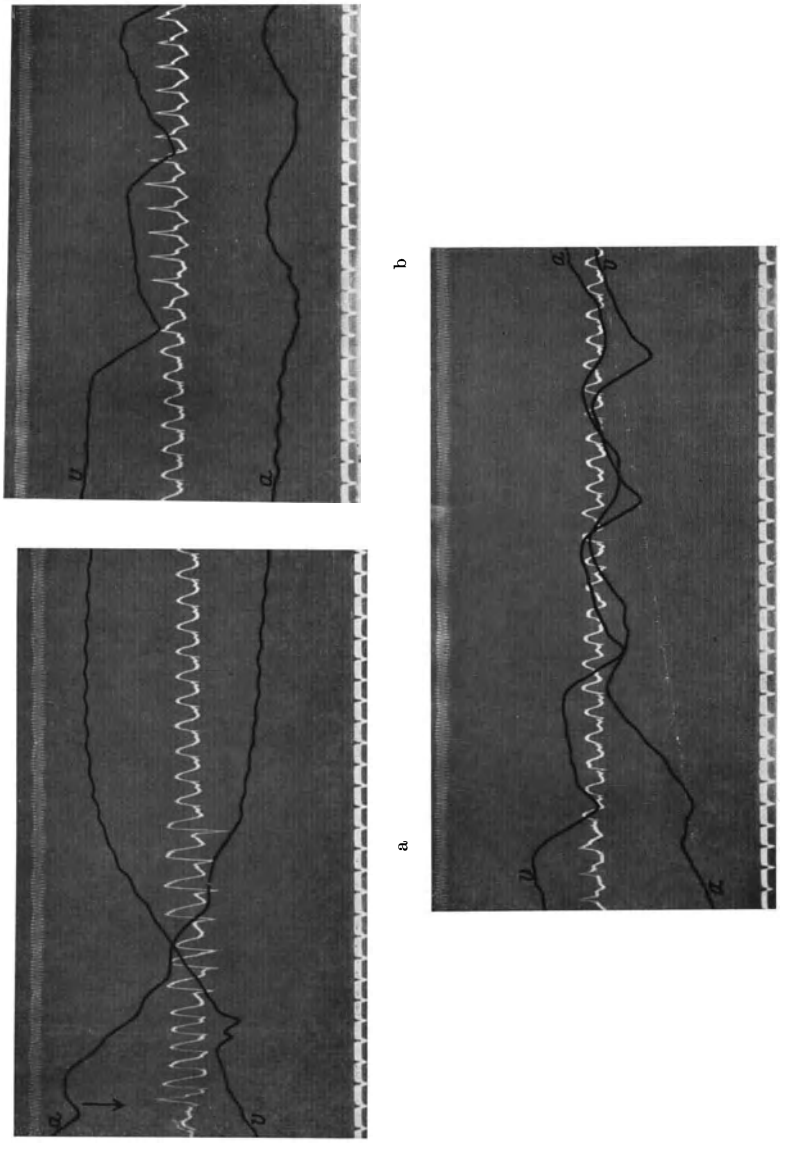


Abb. 1a—c. a Typische Überkreuzung der Kurve des fallenden arteriellen und steigenden venösen Druckes bei ausgesprochenem (teils extrasystolischem) „Coronareffekt". b 85 Sekunden später: Mit dem erneuten Einsetzen einer Extrasystolie sinkt der venöse Druck zunächst nicht weiter ab. c Zwei Minuten später: Normalrhythmus mit noch typischen, wenn auch schon in Rückbildung begriffenen „Coronarkomplexen". Zweite Überkreuzung der Kurven langsam [steigenden arteriellen und des etwas schneller sinkenden venösen Druckes. a arterieller Druck; v venöser Druck; bei ϟ Trauma.

und Häufung der Extrasystolen und der Leichtigkeit ihrer Erzeugung, offenbar als Ausdruck einer von vornherein unterschiedlichen Extrasystolie-Bereitschaft der einzelnen Versuchstiere. Zudem scheinen diesbezüglich auch gewisse Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten zu bestehen. So neigt zwar die Katze im ganzen weniger zur traumatischen heterotopen Rhythmusstörung als das Kaninchen; andererseits finden sich bei ihr *vereinzelt* in den nomotopen Grund-

rhythmus engeschaltete Extraschläge als Zeichen eines leichteren Traumaeffektes entschieden häufig und in gewissem Grade fast als charakteristische Reaktionsart. Auch ihrer Art und ihrem Aufbau nach bieten diese kommotionellen Extrasystolen neben gewissen konstanteren Merkmalen ein recht wechselndes Verhalten: Oft traten, wie schon erwähnt, nur einzelne in den Normalrhythmus eingeschaltete, meist ventrikuläre Extrasystolen auf und dann gewöhnlich nur vorübergehend. Namentlich beim Kaninchen entschieden häufiger, stellten sich dagegen die Extrasystolen in Gruppen, nicht selten in ausgesprochenen Anfällen von Kammerjagen ein (Abb. 1). Die Rückkehr zum Normalrhythmus erfolgte meist ziemlich plötzlich, wiederholt jedoch auch erst nach mehrfachen Interferenzallorhythmien. Gelegentlich kam sogar noch nach Intervallen von über 10 Minuten für längere Zeit und *ohne* ein erneutes Trauma das extrasystolische Zentrum plötzlich, und in einigen Beobachtungen sogar während der folgenden Stunden wiederholt zum Durchbruch, ehe der Normalrhythmus sich endgültig behauptete.

Neben diesen frequenteren wurden auch wiederholt langsamere Formen von Automatien beobachtet, die sich dann gewöhnlich auch längere Zeit erhielten. Den Frequenzverhältnissen und der Form der Kammerkomplexe nach handelte es sich dabei wohl meist um „Ersatz"-Automatien, „geweckt" durch eine primäre stärkere kommotionelle Sinusbradykardie oder Leitungsstörung.

Bei dem Einfluß, den der Vagus ganz allgemein auf die Entstehung von heterotopen Arrhythmien ausüben kann, ist es wichtig, daß die Vergleichsuntersuchungen mit doppelseitiger Vagusausschaltung oder Atropinisierung weder im Einzelversuch noch im ganzen einen Unterschied in der Häufigkeit und Art auch der kommotionellen Extrasystolien erkennen ließen. Die Tatsache, daß ebenso in den Versuchen mit reizloser Depressorausschaltung ein Einfluß auf die Bereitschaft zur traumatischen Extrasystolie in keiner Weise zutage trat, läßt auch einen reflektorischen Vorgang über den Depressor als auslösenden Mechanismus ausschließen. Dafür, daß vielmehr die Entstehungsbedingungen für die kommotionellen Extrasystolen in bestimmten durch das Trauma im *Herzen selbst* geschaffenen „Zustandsänderungen" zu suchen sind, ergeben sich in diesem Zusammenhang noch folgende Hinweise: Einmal traten nicht so selten im gleichen Versuch und nach dem gleichen Trauma verschiedene Extrasystolontypen kurz nacheinander oder sogar nebeneinander auf, offenbar als Zeichen verschiedener, räumlich getrennter Ursprungsherde im Myokard. Im Sinne lokaler Herzzustandsänderungen (SCHERF) ist ferner das relativ häufige Auftreten traumatischer Bigeminien zu erwähnen.

Gewissermaßen als höchster Grad kommotioneller Extrasystolie trat in einzelnen Fällen ein sehr hochfrequentes Kammerjagen (Abb. 2c) und verhältnismäßig recht häufig typisches Kammerflimmern ein (Abb. 2b und d). Letzteres war zwar besonders bei schon durch ein oder mehrere vorangegangene Traumen geschädigten Herzen der Fall. Um so wichtiger ist darum die bisher im ganzen 21mal gemachte Feststellung von Kammerflimmern schon nach dem ersten bzw. einzigen Trauma. Gewöhnlich entwickelte sich das kommotionelle Kammerflimmern in kurzem Übergang aus eigentümlich monophasischen, zum Teil zunächst nomotop entstandenen Kammerkomplexen. Recht häufig bildete sich das Kammerflimmern jedoch auch heraus aus dem Bild einer eigentümlichen, niederfrequenten, nicht weiter auflösbaren und ganz unregelmäßig

„wogenden“ Saitenunruhe. Dieses Stadium, das auch des öfteren als Vorläufer eines totalen Blocks registriert wurde, muß wohl als Ausdruck eines dem Kammerflimmern nahestehenden Zustandes angesehen werden, der jedoch Vorhöfe und

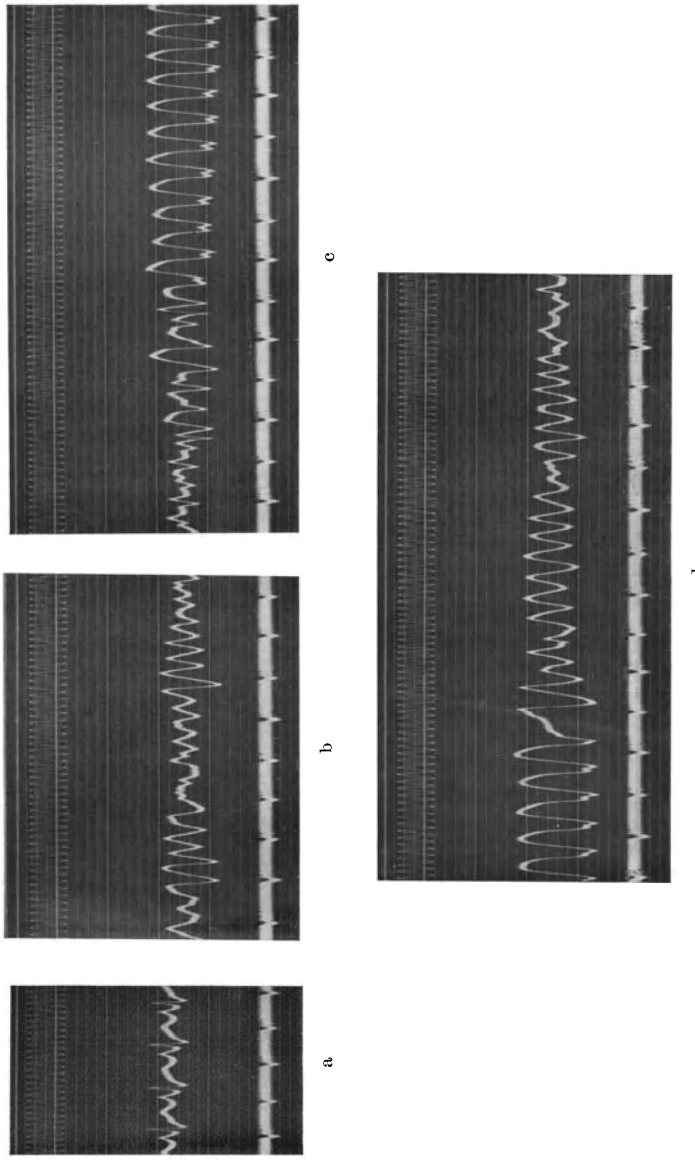


Abb. 2a–d. a Vor Trauma. b Sofort nach Trauma: Kammerflimmern. c 20 Sekunden später: Übergang in Kammerjagen. d 210 Sekunden später: Rückfall in (tödliches) Kammerflimmern.

Ventrikel gleichzeitig betrifft. Der Ausgang des kommotionellen Kammerflimmerns war meist tödlich. Mehrfach wich es jedoch spontan, in einzelnen Fällen auch nach „Vagusdruck“, und zwar gelegentlich ohne weitere erkennbare Nachwirkungen; überwiegend klang es jedoch aus in pathologische Elektrokardiogrammformen, besonders in die später zu beschreibenden Typen A, B und C (Abb. 4 und 5).

*Vorhof*flimmern mit dem typischen Bild der *totalen* Irregularität konnte unter den rund 800 Einzelbeobachtungen im ganzen 13mal registriert werden, bei Katzen unter 120 Traumaeffekten nur einmal (Abb. 3). Im allgemeinen muß das kommotionelle Vorhofflimmern des Experimentes unter Berücksichtigung der sonstigen Begleiterscheinungen als Zeichen einer *schweren* traumatischen Herzschädigung gewertet werden, trotzdem es merkwürdigerweise meist nur verhältnismäßig kurze Zeit (30—40 Sekunden) anhielt.

Arrhythmien infolge *atrio-ventrikulärer Überleitungsstörungen* fanden sich ebenfalls kommotionell recht häufig. Auffälligerweise kam es dabei fast immer zu einem mitunter allerdings nur sehr kurzen *totalen* Block, während ein sicher primär partieller Block bisher nur einige wenige Male festgestellt werden konnte. Im Verlauf solcher Übergänge vom totalen Block zum Vollrhythmus wurden im einzelnen zwar alle die verschiedenen Arten des partiellen Blocks vom Typus I und II nach WENCKEBACH registriert. Am häufigsten erfolgte indessen die Deblockierung in Gestalt typischer WENCKEBACHscher Perioden, die sich dann mitunter recht lange erhielten. Auch leichtere Störungen der atrioventrikulären Leitung in Form einer bloßen Verlängerung des P-R-Intervalles (bis 0,4 Sekunden) fanden sich namentlich bei Katzen nicht selten. Wichtig ist, daß auch das Auftreten aller Arten atrio-ventrikulärer Leitungsstörungen sich weder durch doppolseitige Vagusdurchschneidung noch durch Atropinisierung irgendwie beeinflußbar erwies.

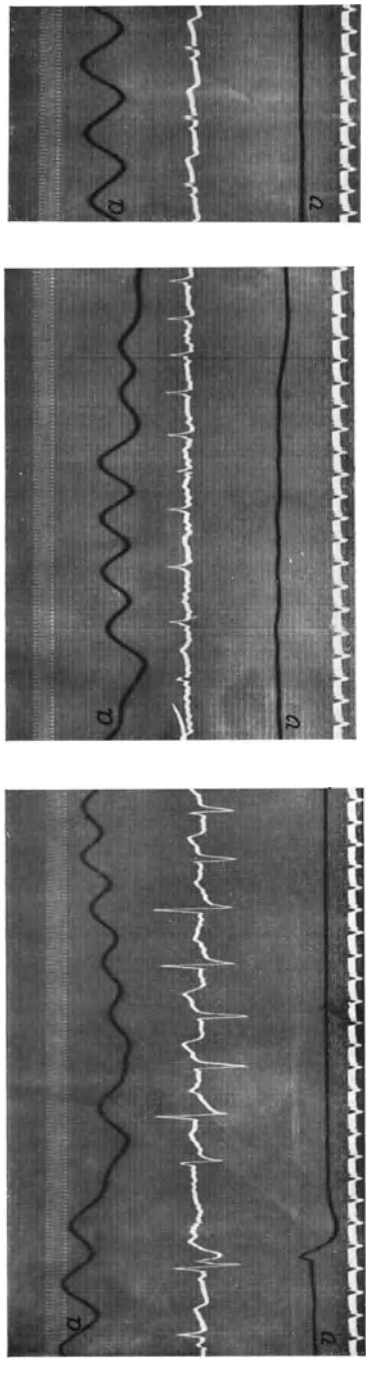
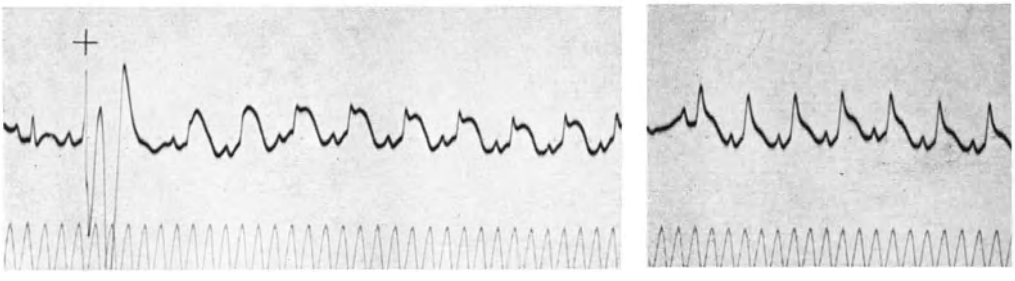


Abb. 3. Traumatisches Vorhofflimmern. a Abfall des arteriellen Druckes von 95 auf 60 mm Hg; Abfall des venösen Druckes von 12 auf 9 mm $MgSO_4$; b 2 Minuten nach Trauma: Typische totale Irregularität mit Vorhofflimmern; arterieller Druck zwischen 45 und 60 mm Hg; venöser Druck um 25 mm $MgSO_4$. c 10 Minuten später: Reguläre Aktion mit atypischen (C-Typ-artigen) Kammerkomplexen; arterieller Druck um 85 mm Hg; venöser Druck um 18 mm $MgSO_4$. a arterieller Druck; v venöser Druck; + Trauma.

Noch häufiger als diese kommotionellen Schädigungen des spezifischen Systems im nodären Abschnitt beherrschten das Bild des elektrokardiographischen Traumaeffektes Zeichen *intraventrikulärer* Leitungsstörungen, und zwar sowohl im Sinne des Verzweigungs-, wie

vor allem des Schenkelblocks. Für die spätere Auswertung der Versuchsergebnisse und an sich als auffällige Tatsache ist dabei Folgendes bemerkenswert: Nicht so selten wechselten die Formen dieser atypischen Kammerkomplexe nicht nur in Abhängigkeit von verschiedenen Traumen beim gleichen Tier,



a) Ablauffolge A nach 1. Trauma (bei +) b) Ablauffolge B nach 2. Trauma

Abb. 4. Ablauffolge von Typ A und Typ B bei demselben Tier im gleichen Versuch.

sondern auch *spontan* innerhalb einer durch ein bestimmtes Trauma hervorgerufenen Folge leitungsbedingter Kammerkomplexatypien.

Einer gesonderten und eingehenderen Besprechung bedürfen schließlich noch andere auffällige und zum Teil sehr eigentümliche Veränderungen der *nomotopen* Kammerkomplexe, die sich, nach Art und Grad allerdings wechselnd, recht häufig fanden und zweifellos zu den am meisten charakteristischen Elementen des kommotionellen Elektrokardiogramms gehören. Diese Veränderungen betreffen sowohl den Anfangsteil, also die Gruppe QRS, als auch die Endphase T. In den leichten Graden bestehen sie nur in gewissen Verschiebungen der Größenverhältnisse der Zacken zueinander. Bei stärkerer Ausbildung kommt es dann, und dies ist ein sehr häufiges Ereignis, zur völligen *Umkehr der Kammeranfangsschwankung*. In selteneren Fällen werden dabei die Ausschläge (namentlich in Abl. 1) kleiner; in den meisten nimmt jedoch die Ausschlaggröße in allen Ableitungen, und zwar oft erheblich zu. Wichtig ist, daß wesentlichere Verbreiterungen oder Aufknotungen der Kammeranfangsschwankung bei diesen Formveränderungen fehlen. Gleichzeitig ändert sich gewöhnlich auch das Verhalten der Endphase in dem Sinne, daß das ganze Bild der Kammerschwankung jenen Elektrokardiogrammen gleicht, denen wir in der menschlichen Klinik als „Überwiegensformen", z. B. bei einseitiger Herzhypertrophie so häufig begegnen. Im Gegensatz zu den durch intraventrikuläre Störungen in der Erregungszuleitung bedingten Kammerkomplexatypien handelt es sich hier also vielmehr um den Ausdruck kommotionell bedingter Störungen im eigentlichen Erregungs- und Kontraktionsprozeß in größeren oder kleineren Abschnitten der *Triebmuskulatur als solcher*.

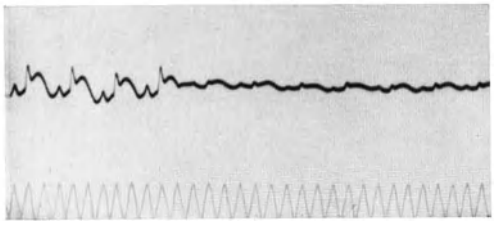


Abb. 5. Übergang von Typ A in Typ C (6 Minuten nach Trauma).

Die Rückbildung derartiger Formen zum Ausgangselektrokardiogramm, die allerdings in allen schwereren Fällen recht langsam und häufig auch innerhalb von 2—3 Stunden nicht mehr völlig erfolgte, geht meist ganz allmählich vor sich auf dem Wege einer Anzahl fließend ineinander übergehender Zwischenformen. In einzelnen Fällen erfolgte jedoch die Rückkehr zur Norm fast ebenso schlagartig wie die Atypie entstanden war.

Von diesen „einfachen" Formen atypischer nomotoper Kammerelektrokardiogramme unterscheiden sich nun in Gestalt und Bedeutung „spezielle" und von vornherein besonders auffällige Veränderungen der Kammeranfangsschwankung. Es handelt sich hierbei um Befunde, denen in klinischer Hinsicht, vor allem aber für die ganze Frage des eigentlichen Mechanismus der kommotionellen Herzstörung wohl eine *grundsätzliche* Bedeutung zukommt. So zeigt Abb. 4a als Traumaeffekt eine längere Ablauffolge ganz atypischer, nomotop ausgelöster Kammerkomplexe (die im folgenden als Typ A bezeichnet werden sollen) (vgl. auch Abb. 1a und 5). In sehr charakteristischer und immer wieder beobachteter Art beginnen solche Serien meist mit rein monophasischen Kurven. Aus diesen entwickeln sich dann Formen, die sowohl im Experiment (vgl. z. B. bei Goldenberg und Rothberger, bei Parade, bei H. Kohn) wie auch in der Klinik (vgl. z. B. bei Pardee, bei Franck, bei Schlomka) als charakteristische Folge *akuter Durchblutungsstörungen* gewisser *Coronargebiete* beobachtet sind. Diesem Typ A stehen offenbar bestimmte, ebenfalls nomotope Kammerelektrokardiogramme sehr nahe, die im folgenden als Typ B bezeichnet werden sollen (Abb. 4b). Zudem gelang es in zahlreichen Versuchen, den unmittelkaren Übergang, sei es in Gestalt nicht näher abgrenzbarer Zwischenformen, sei es ziemlich abrupt von Typ A zu B und auch umgekehrt (im ganzen seltener) zu beobachten. Diesen beiden Typen A und B zuzuordnen ist schließlich noch eine Form auffallend kleiner Kammerkomplexe mit einem sehr charakteristischen, ebenfalls plateauförmigen, den Gesamteindruck des Elektrokardiogramms beherrschenden T (Abb. 5). Derartige, im Folgenden als Typ C bezeichnete Bilder fanden sich nämlich recht häufig als atypisches Endstadium von A-Effekten oder solchen jedenfalls nahestehenden Ablauffolgen. In selteneren Fällen konnte auch der direkte Übergang von A- oder B- in C-Komplexe erfaßt werden (Abb. 5). An der grundsätzlichen Gleichwertigkeit dieser drei von uns wegen ihrer besonderen Eigenart als „spezifisch" bezeichneten Kammerkomplexatypien kann nicht gezweifelt werden: Alle drei entsprechen sie Bildern, wie sie besonders experimentell als Folgen akuter Störungen der Coronardurchblutung erwiesen und in ihren verschiedenen Varianten in den letzten Jahren (z. B. von Parade) eingehender untersucht worden sind. Sie wurden deshalb in unseren ersten Mitteilungen auch kurz als „Coronareffekte" bezeichnet. Die einheitliche Natur dieser „spezifischen" Kammerkomplexatypien ist aber zweifellos noch allgemeiner begründet. Denn es findet sich eine völlige Übereinstimmung der verschiedenen Ablaufstadien des Typ A einerseits mit „monophasischen" Elektrokardiogrammen, die Samojloff seinerzeit in allen Übergängen zum normalen Elektrokardiogramm vom Froschherzen gewann, wenn er *umschriebene* apikale Herzteile reversibel chemisch oder mechanisch bis zum *Funktionsausfall* schädigte. Der Typ B gleicht andererseits ganz Kurven, die Boden und Neukirch bei indirekter „fluider" Ableitung vom Säugetierherzen bei Schädigung oder mechanischer *Abschaltung* umschriebener Partien des linken Ventrikels erhielten.

Die Entwicklung derartiger „spezifischer" Ablauffolgen zeigt nun noch gewisse Besonderheiten, die gerade für die spätere Erörterung der Versuchsergebnisse von Bedeutung sind. In den meisten Fällen setzen solche nomotopen Serien auch nomotop ein, und zwar zeigt dann gewöhnlich schon der erste nach dem Trauma auftretende Herzschlag die typische Deformierung vollständig, meist sogar maximal ausgeprägt (Abb. 4a). In einer Anzahl von Beobachtungen finden sich solche Ablauffolgen jedoch erst einige Zeit nach dem Trauma in Ablösung einer vorangegangenen Extrasystolie (Abb. 1a) oder eines Kammerflimmerns oder jenes als „Wogen" bezeichneten Zustandes. Bemerkenswert ist, daß dabei die voraufgehenden Extrasystolen fast stets ebenfalls in ihrer Form gewisse Merkmale des Typ A oder B (Abb. 1a) boten, und zwar in einer eigenartigen plateau- oder kuppelförmigen Ausbildung des T („T en dôme"). Gleiche Eigenheiten zeigen aber auch meist Extrasystolien, die sich vorübergehend nicht so selten, gelegentlich sogar in wiederholten Anfällen, in typisch A-, B- oder C-Effekte einschoben. Wichtig scheint ferner, daß auch diese „spezifischen" nomotopen Ablauffolgen in einzelnen Versuchen nach ihrem ersten Abklingen nach einiger Zeit spontan von neuem, gelegentlich sogar mehrfach wieder auftraten. Ebenso sei abschließend betont, daß sich auch alle diese kommotionellen Veränderungen des Kammerkomplexes durchgehends in den Versuchen mit doppelseitiger Vagus- und Vagosympathicus-Ausschaltung sowie nach Atropinisierung erzeugen ließen.

Diesen „spezifischen" ähnliche Traumawirkungen konnten in zwei an Hunden unternommenen Versuchen nicht beobachtet werden. Überhaupt waren die durch die gleichen Gewaltanwendungen beim Hund erzielten Effekte im Elektrokardiogramm relativ geringfügig. Sie beschränkten sich im wesentlichen auf eine Anzahl in den Normalrhythmus eingeschalteter Extraschläge, auf mäßige Bradykardien und geringere „einfache" Atypien der Kammerkomplexe. Ihre Erklärung findet diese Geringfügigkeit der kommotionellen Herzfunktionsstörungen, die scheinbar in Gegensatz zu den älteren Beobachtungen von KÜLBS steht, einfach darin, daß die Traumen von uns absichtlich verhältnismäßig leicht gewählt wurden, namentlich wenn berücksichtigt wird, daß in den beiden Versuchen recht große Tiere (von 21 bzw. 23 kg Gewicht) benutzt worden waren.

Diese Besonderheiten der Hundeversuche führten in Erweiterung des bisherigen Vorgehens dazu, den Einfluß von *Ort* und *Art* des Brusttraumas auf die kommotionellen Erscheinungen im Elektrokardiogramm spezieller zu untersuchen. Denn in *Rückenlage* war es bei diesen großen Tieren mittels der doch verhältnismäßig sehr leichten Traumen überhaupt nicht sicher gelungen, elektrokardiographische Effekte zu erzielen. Die Röntgenuntersuchung bestätigte die Vermutung, daß das Herz dieser Tiere in Rückenlage tatsächlich von allen Seiten der Brustwand bis zu mehreren Zentimetern entfernt und durch das höchst elastische Lungenpolster vor jeder Fortpflanzung selbst beträchtlicher Gewalteinwirkungen auf die Brustwand geschützt mitten im Thorax lag. Sichere, wenn auch geringfügigere elektrokardiographische Traumaeffekte ließen sich dagegen auch bei diesen großen Tieren durch die gewählten Gewalteinwirkungen regelmäßig erzeugen, wenn die Hunde in der natürlichen Stellung fixiert wurden, und sich das Trauma möglichst auf die Gegend der Herzspitze richtete.

Diese und gewisse an Kaninchen gemachte Beobachtungen legten schon im Hinblick auf die Probleme der Gutachterpraxis eine besondere Untersuchung

der Bedeutung der *Art* des Traumas einerseits und dessen *Einwirkungsort* andererseits nahe.

Diese ergab in der Tat sowohl allgemein pathophysiologische wie für die Klinik wesentliche Besonderheiten bzw. Gesetzlichkeiten. So zeigt Tabelle 1 (aus der zweiten Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ) die zunächst merkwürdig erscheinende Tatsache, daß z. B. in 17 Versuchen (Reihe a) mit Anwendung des schwersten Schlagzeuges (von 260 g Gewicht) mit +++ bewertete Effekte überhaupt nicht registriert wurden, während dies bei den anderen Serien (b, c und d) im Mittel in 71% der Versuche geschah. Die Erklärung dieses Befundes liegt jedenfalls in folgendem: Was die beiden Gruppen von Traumen (a einerseits, b, c und d andererseits) ihrer *Art* nach wesentlich unterscheidet, ist die Größe der *Aufschlagfläche* der Hämmer. Sie besaß in der Serie a einen Durchmesser von 5 cm, demgegenüber in der Serie b nur einen solchen von 1,5 cm, in der Serie c von 2,5 cm und in der Serie d von 2,0 cm. Je größer nun die Aufschlagfläche ist, desto mehr muß sich die Wucht des Schlages auf das *federnde* Brustskelet verteilen und durch dieses von dem darunterliegenden Herzen abgeschirmt werden. Aber auch in *qualitativer* Hinsicht wird die Gewalteinwirkung durch die Größe der Übertragungsfläche wesentlich verändert: Je ausgedehnter diese, um so mehr wird der „Schlag" durch die größere Anzahl elastischer Widerstände verlangsamt, d. h. mehr „druck"artig umgestaltet. Die Erfahrungen der menschlichen Unfallpathologie haben nun aber in dieser Beziehung gelehrt (vgl. z. B. bei URBACH, RIEDINGER, REHN, STERN), daß selbst hochgradige Kompressionen des Brustkorbes das Herz meist (jedenfalls anatomisch) unbeschädigt lassen, wenn sie nur verhältnismäßig langsam erfolgen. Daß derartige Momente auch bei den erwähnten Befunden unserer Experimente wirksam sind, belegen zwei weitere Tatsachen der Tabelle 1. Übereinstimmend damit, daß schwere elektrokardiographische Veränderungen in der Serie a nicht beobachtet wurden, ergab die autoptische Kontrolle in diesen 17 Versuchen auch niemals gröbere Verletzungen des Herzens in Form von Wandrissen; demgegenüber fanden sich solche bei den Experimenten mit mehr *umschriebener* Gewalteinwirkung immerhin bei einem Zehntel der (nicht überlebenden) Tiere[1]. Umgekehrt, und als Beleg für die abpuffernde Wirkung der größeren Übertragungsfläche zeigt Tabelle 1, daß 67% der Tiere[1] der Serie a an *extrakardialen* Traumafolgen zugrunde gingen, während dies bei den übrigen Versuchen nur vereinzelt (in 4%) der Fall war. Erwähnt sei auch, daß dementsprechend die autoptische Untersuchung in der Serie a recht häufig mehrfache, dagegen bei den Tieren der übrigen Reihen nur ganz gelegentlich vereinzelte Rippenbrüche ergab.

Schon diese Tatsachen führen zu der Auffassung, daß es Einwirkungen auf das *Herz selbst* sind, die im Elektrokardiogramm kommotionell zum Ausdruck kommen. Sie sprechen umgekehrt gegen eine *wesentliche* Bedeutung irgendwelcher von der von dem Trauma zunächst betroffenen Körperoberfläche oder von mitbetroffenen anderen Organen ausgehender, also *indirekter* Einflüsse auf das Herz.

Zu ganz dem gleichen Ergebnis führte der Nachweis der *entscheidenden* Bedeutung des *Einwirkungsortes* der Traumen für das Zustandekommen und die Art des kommotionellen Effektes. Im Verlauf der zur Klarstellung dieser Fragen

[1] Mit wiederholten Traumen am einzelnen Tier!

Tabelle 1. Kaninchen.

	Serie				
	a	b	c	d	a—d zusammen
Anzahl der Versuche	17	27	5	13	62
Durchschnittszahl der Traumen im Einzelversuch . .	5	5	22	7	7
Tod erfolgte in Versuchen .	9 = 53%	5 = 19%	4 = 80%	—	18 = 29%
		9 = 20%			
davon kardial in Versuchen	3 = 18%	3 = 11%	4 = 80%	—	10 = 16%
		7 = 13%			
davon an Komplikationen in Versuchen	6 = 35%	2 = 7%	—	—	8 = 13%
		2 = 4%			
Anatomische Herzbefunde: gröbere Schädigungen in Versuchen	—	2 = 7%	2 = 40%	—	4 = 6%
		4 = 9%			
nur geringere Schädigungen in Versuchen	17 = 100%	21 = 83%	5 = 100%	10 = 75%	53 = 85%
Elektrokardiographische Effekte vorhanden in Versuchen	17 = 100%	27 = 100%	5 = 100%	13 = 100%	62 = 100%
und zwar nur deutlich (+) in Versuchen	4 = 24%	2 = 9%	—	1 = 7%	7 = 11%
		3 = 7%			
ausgesprochen (++) in Versuchen	13 = 76%	5 = 18%	3 = 60%	2 = 15%	23 = 37%
		10 = 24%			
sehr stark (+++) in Versuchen	—	20 = 73%	2 = 40%	10 = 78%	32 = 52%
		32 = 71%			

systematisch durchgeführten Untersuchungen wurden zunächst mit Rücksicht auf den in der menschlichen Unfallpathologie immer wieder und fast als einzige Erklärungsmöglichkeit herangezogenen „GOLTZschen Klopfversuch" an mehreren Tieren wiederholte Schläge auf den Bauch elektrokardiographisch kontrolliert. Das Ergebnis war eindeutig negativ. Alle Bauchtraumen der verschiedenen Abstufung, bis zu solchen, welche autoptisch deutliche Blutungen ins Mesenterium und in die Darmwand erzeugt hatten, ließen bei den Tieren jeden Einfluß auf das Elektrokardiogramm vermissen. Ebenso erzeugten selbst verhältnismäßig starke Schläge auf *herzferne* Brustwandpartien keine Veränderungen im Elektrokardiogramm. Nur bei Anwendung verhältnismäßig *grober* Gewalt (z. B. mit der Folge multipler Rippenbrüche), die sich naturgemäß in dem kleinen Brustkorb der Tiere bis zum Herzen selbst fortpflanzen mußte, kam es zu geringen Pulsverlangsamungen; Extrasystolen, Überleitungsstörungen, Kammerkomplexatypien, kurz, alle so charakteristischen Zeichen der Commotio cordis wurden als Folge *herzferner* Gewalteinwirkungen jedoch *niemals* beobachtet.

Diese Tatsachen einerseits und mehrfach gewonnene Eindrücke vom Bestehen gewisser Prädilektionsorte für bestimmte elektrokardiographische Effekte andererseits gaben den Anlaß zu noch spezielleren Untersuchungen. Diese bestanden darin, daß in den Versuchreihen b und d systematisch darauf geachtet wurde, ob und wieweit bestimmte Arten kommotioneller Veränderungen des Elektrokardiogramms von bestimmten engeren Bezirken im Bereich der herznahen Brustwandpartien besonders leicht auslösbar sind.

Die Auswertung des (damaligen) Materials von 283 in dieser Richtung durchgeführten Einzelbeobachtungen am Kaninchen in der zusammenfassenden Tabelle 2 (aus der zweiten Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ) zeigt nun

Tabelle 2.

Art des vorherrschenden elektrokardiographischen Traumaeffektes	Ort der Traumaeinwirkung			
	oberes Sternum %	mittleres Sternum %	unteres Sternum %	Herzspitzengegend %
Sinus-Bradykardien	4	3	4	0
Vorhofflimmern	2	5	5	0
a—v Leitungsstörungen	7	23	0	0
„einfache" QRST-Atypien	27	40	9	43
„spezielle" QRST-Atypien („Coronareffekte")[1]	4 } 31	8 } 48	55 } 64	24 } 67
Extrasystolien	34	23	25	34
Einzelextrasystolen	19	6	7	10
Automatien	15	17	18	24
Kammerjagen- und Flimmern	0	3	3	0
Anzahl der ausgewerteten Kurven	54	109	99	21

tatsächlich enge Beziehungen zwischen Traumaort und Traumaeffekt. So traten Sinusbradykardien (stärkeren Grades), wie vor allem Vorhofflimmern nur dann auf, wenn ein Schlag auf das Sternum eine Übertragung der Gewalt auf den unmittelbar anliegenden rechten Vorhof ermöglichte. Noch überzeugender tritt indessen die Abhängigkeit der kommotionellen atrio-ventrikulären Leitungsstörungen von dem Einwirkungsort der Gewalt hervor. Solche wurden *nur* nach Schlägen auf das obere und vor allem auf das mittlere Sternum beobachtet, entsprechend dem engeren Projektionsbereich des Tawaraknotens auf die vordere Brustwand. Demgegenüber treten die traumatischen Deformierungen der nomotopen Kammerkomplexe um so mehr als charakteristisches Element auf, je stärker das Trauma sich bei den Schlägen auf das untere Sternum und die Herzspitzengegend auf die *Ventrikel selbst* übertragen kann. Gemäß der größeren Ausdehnung, in der der *rechte* Ventrikel der vorderen Brustwand anliegt, entsprach dann die kommotionelle Umkehr der Kammeranfangsschwankung zum Typ der „Überwiegens"-Kurve zu allermeist dem Bild des *Lävo*kardiogramms; umgekehrt fanden sich dann die relativ wenigen Fälle von kommotionellem Dextrokardiogramm fast ausschließlich nach Schlägen auf die Herzspitzengegend. Daß es sich hierbei nicht um bloße Zufälligkeiten handelt, beweisen zudem mehrfache Beobachtungen derart, daß es beim gleichen Tier, je nach dem Einwirkungsort des Traumas zu rechts- bzw. linkstypischen Extra-

[1] Typen A, B, C und ihnen nahestehende Extrasystolenformen.

systolien oder in anderen Fällen zum Wechsel zwischen Links- und Rechtstyp bei nomotoper Schlagfolge kam. Ganz besonders deutlich treten schließlich noch diese Abhängigkeitsverhältnisse zutage, wenn nur jene „spezifischen" Veränderungen der Kammerkomplexe vom Typ A, B und C in Betracht gezogen werden, welche ja schon ihrer Eigenart nach auf eine besondere Funktionsbeeinträchtigung der eigentlichen Herztriebmuskulatur bezogen werden müssen: Das untere Sternum und die links daran grenzenden Brustwandpartien stellen einen ganz ausgesprochenen Prädilektionsort für die Auslösung dieser „spezifischen" Kommotionseffekte dar.

Bezüglich der Häufigkeit der Extrasystolen ergaben sich für die verschiedenen Traumaeinwirkungsorte keine sicheren Unterschiede, während solche in bezug auf die Form derselben in der bereits erwähnten Art mehrfach einwandfrei zutage traten. Immerhin ist in diesem Zusammenhang vielleicht doch die aus Tabelle 2 ersichtliche Tatsache von Belang, daß Kammerjagen und -flimmern nur nach Schlägen auf das mittlere und untere Sternum beobachtet wurde, und demnach jedenfalls für diese Formen von „Extrasystolie" ein gewisser Prädilektionsort vorliegen dürfte.

Das kommotionelle Verhalten des arteriellen und des venösen Druckes. Die nachgewiesenen schweren kommotionellen Veränderungen der Herzstromkurve ließen entsprechende Störungen auch der eigentlichen *zirkulatorischen* Leistung des Herzens erwarten. Diese Vermutung fand eine wesentliche Stütze in der schon von RIEDINGER und von KÜLBS gemachten Angabe eines Sinkens des arteriellen Druckes nach Einwirkung stumpfer Brusttraumen. Die Mitteilungen dieser Autoren enthalten indessen weder genauere Angaben über das Ausmaß des traumatischen Blutdruckabfalles, noch eingehendere Untersuchungen über seine Genese. Für die Klinik schien daher namentlich auch im Hinblick auf die eingangs erwähnten akuten *cerebralen* Begleiterscheinungen der Commotio cordis ein systematisches gleichzeitiges Studium des Elektrokardiogramms und der peripheren Kreislaufverhältnisse wünschenswert und im Hinblick auf die erwähnten älteren experimentellen Befunde zugleich lohnend.

Ein solches Vorgehen bot überdies die Möglichkeit, für die Deutung der bisher gewonnenen Ergebnisse *neuartiges* Tatsachenmaterial zu gewinnen. Denn wenn eine *primäre* Beeinträchtigung des *Herzens selbst* das wesentliche Moment für den kardialen kommotionellen Effekt darstellt, dann muß z. B. eine deutliche Beziehung erwartet werden zwischen dem posttraumatischen Verhalten des arteriellen Druckes und dem des Elektrokardiogramms.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden (in der III. Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ) die Kurven von 156 an Kaninchen und 33 an Katzen untersuchten Traumaeffekten ausgewertet. An Hand dieses Materials folgt zunächst als *grundsätzlich*, daß in der Tat *jede* nur einigermaßen ausgesprochene kommotionelle Veränderung des Elektrokardiogramms begleitet ist von einer mit ihr einsetzenden und mit ihr sich rückbildenden *Blutdrucksenkung*. Andererseits wurden, sofern nicht Komplikationen durch Nebenverletzungen (Blutungen) bestanden, Blutdrucksenkungen ohne gleichzeitige elektrokardiographische Traumaeffekte *nie* registriert. Ausmaß und Dauer dieser kommotionellen Blutdrucksenkung schwankten zwar in den einzelnen Versuchen nicht unwesentlich. Im ganzen betrug aber der Druckabfall im Mittel dieser Beobachtungen immerhin etwa 50% des Ausgangswertes. In zahlreichen Fällen kam es indes zu erheblich

stärkeren und zugleich meist langanhaltenden Blutdruckerniedrigungen, ja mehrfach bis zu über 10 Minuten hinaus bestehenden Abstürzen auf 5—8 mm Hg. In einigen Beobachtungen verweilte das Manometer sogar für einige Zeit praktisch auf dem 0-Punkt!

Ihre Erklärung finden diese Unterschiede im kommotionellen Verhalten des arteriellen Drucks in der *engen* Beziehung desselben zum elektrokardiographischen Effekt. In allgemeiner Form bringt diese z. B. zahlenmäßig Tabelle 3 (aus der III. Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ) zum Ausdruck, in welcher die 156 an Kaninchen ausgewerteten Feststellungen je nach der Schwere des elektrokardiographischen Effektes in zwei Gruppen zusammengeordnet sind. Noch überzeugender, zahlenmäßig allerdings nicht darstellbar, ist indessen die gesonderte Analyse der einzelnen Kurven. *Durchgehends* belegt diese die Übereinstimmung zwischen Schwere der elektrokardiographischen Veränderungen und Stärke der arteriellen Drucksenkung. Darüber hinaus deckt sie im einzelnen noch sehr viel weitergehende Beziehungen auf, und zwar zwischen *Art* und *Ablauf* der kommotionellen Veränderungen der Herzstromkurve und zwischen *Ausmaß* und zeitlichem *Verlauf* des arteriellen Blutdruckabfalles. Diese enge Parallelität findet sich dabei vor allem auch auf allen jenen Kurven, bei denen *Rhythmus*störungen im Hintergrund stehen oder gänzlich *fehlen*. Besonders ausgesprochen und lang anhaltend erwiesen sich in dieser Hinsicht meist die Blutdrucksenkungen im Verlauf der oben (S. 19) beschriebenen „spezifischen Kammerkomplexatypien vom Typ der „Coronar-Elektrokardiogramme" (Abb. 1), oft aber auch bei den „einfachen" Deformierungen der Kammerschwankung. Gerade an allen derartigen Kurven ohne Rhythmus- oder Überleitungsstörungen läßt sich dann die enge Bindung zwischen kommotionellem Elektrokardiogramm und Blutkurve eindeutig und oft in überraschender Deutlichkeit belegen. Setzt gar in solchen Fällen nicht so selten, wie erwähnt, nach einiger Zeit schon wieder relativ normaler Kammerkomplexe erneut spontan eine stärkere Atypie ein, so kommt es auch hier regelmäßig und in ganz charakteristischer Weise zu einem erneuten *sekundären* Blutdruckabfall, welcher sich dann wiederum konform mit dem Elektrokardiogramm zurückbildet. Gerade alle solchen sekundären Blutdrucksenkungen sind von *grundsätzlicher* Bedeutung. Sie allein schon *beweisen*, daß die kommotionelle Blutdrucksenkung *kardial* bedingt ist und nicht auf nervös-reflektorischem Wege ausgelöst wird.

Tabelle 3.

Stärke des elektrokardiographischen Effektes	Posttraumatischer Abfall des arteriellen Druckes		
	von mm Hg	auf mm Hg	um %
+	83	50	40
++	85	31	60

Diese von der bisher geltenden Ansicht abweichende Folgerung wurde indessen noch an acht Kaninchen durch Ausschaltung aller vier der für eine eventuelle nervös-reflektorische Auslösung des kommotionellen Blutdruckabfalles in Frage kommenden „Blutdruckzügler" überprüft. Die traumatische Blutdrucksenkung erfolgte jedoch *ausnahmslos* in gleicher Weise wie vorher, bzw. wie in den sonstigen Versuchen und zeigte ebenso unverändert die gewohnte Bindung an das Elektrokardiogramm. Im Verhältnis zu dem durch den Ausfall der Züglerfunktionen hohen Ausgangsdruck war der traumatische Blutdruckabfall relativ sogar besonders stark: Ein Beweis dafür, daß eben das in seiner

Leistungsfähigkeit kommotionell beeinträchtigte Herz nur noch einen *niedrigen* Maximaldruck aufzubringen vermag, selbst wenn durch die Abschaltung der Blutdruckzügler die nervöse Komponente der Blutdruckregulierung auf eine abnorm hohe Einstellung zielt.

Ein *kardial* bedingter arterieller Druckabfall ließ nun ein grundsätzlich anderes Verhalten des venösen Druckes erwarten als ein etwa auf dem Wege über das Vasomotorenzentrum an der *Peripherie* ausgelöster. Denn die dem letzteren zugrunde liegende Erweiterung der Strombahn muß ein gleichzeitiges *Absinken* des venösen Drucks zur Folge haben. Im Gegensatz dazu war im Falle einer *kardiogenen* Blutdrucksenkung mit einem kommotionellen *Ansteigen* des venösen Druckes zu rechnen, in Analogie zum klinischen Bild der „Stauung". Indessen sinkt auch bei einem kardial bedingten Abfall des arteriellen Drucks sehr bald die Vis a tergo für den venösen, sobald der erstere eine gewisse kritische Grenze unterschreitet. Mit Rücksicht auf das meist erhebliche Ausmaß des arteriellen Druckabfalles mußte daher der venöse Druckanstieg nach Stärke und Dauer begrenzt sein und von einer baldigen Rückkehr evtl. bis zum Ausgangswert oder gar vorübergehend unter denselben gefolgt sein.

Tatsächlich ergab sich so gut wie *regelmäßig* als *typischer* Befund der erwartete Verlauf der Venendruckkurve (Abb. 1). Mit Einsetzen des elektrokardiographischen Traumaeffektes und Absinken des arteriellen Druckes *steigt* der venöse stetig bis zu einer gewissen, oft sogar recht beträchtlichen Höhe (bis um 60 bis 70 mm $MgSO_4$) an, nach dem Material unserer III. Mitteilung im Durchschnitt z. B. von 122 Kaninchenversuchen um 23 mm $MgSO_4$, von 30 Katzenbeobachtungen um 17 mm. Nach einer im Einzelfall wechselnden, im allgemeinen jedoch relativ kurzen Zeit (von 1—4 Minuten) sinkt er dann wieder, mitunter verhältnismäßig schnell zum Ausgangswert, bei schweren kommotionellen Effekten ohne wesentliche Rhythmus- oder Überleitungsstörungen nicht selten vorübergehend sogar etwas unter denselben. Demgegenüber fand sich ein Ausbleiben des kommotionellen venösen Druckanstieges oder ein Abfall desselben nur einige wenige Mal bei sehr geringfügigen Traumaeffekten oder beim Vorliegen komplizierender Nebenverletzungen mit abdominellen Blutungen.

Gemäß der hier entwickelten Vorstellung von der primär kardialen Natur des kommotionellen arteriellen Druckabfalles muß ferner das Ausmaß des venösen Druckanstieges um so stärker sein, je größer der Abfall des arteriellen, soweit dieser eine gewisse kritische Grenze nicht überschreitet. Tatsächlich findet diese Folgerung ihre Bestätigung z. B. in den Tabellen 4 und 4a, in denen das Versuchsmaterial der III. Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ in Gruppen eingeordnet wurde, je nach dem Grade der kommotionellen Blutdruckerniedrigung: *Der venöse Druck steigt kommotionell um so höher, je tiefer der arterielle absinkt.*

Tabelle 4. Kaninchen.

Abfall des arteriellen Druckes *auf* mm Hg	Anstieg des venösen Druckes um % des Ausgangswertes	Anzahl der Beobachtungen
17	200	23
39	133	61
65	61	22

Tabelle 4a. Katzen.

Abfall des arteriellen Druckes *auf* mm Hg	Anstieg des venösen Druckes um % des Ausgangswertes	Anzahl der Beobachtungen
16	310	5
34	145	9
52	136	10
80	50	2

Im Rahmen einer solchen allgemeineren Gesetzmäßigkeit waren indessen gerade bei der Betonung der kardiogenen Natur der kommotionellen Zirkulationsstörungen gewisse Besonderheiten zu erwarten je nach der *Art* deselektrokardiographischen Traumaeffektes: Tatsächlich ergab die in Tabelle 5 durchgeführte Aufteilung von 107 in dieser Hinsicht verwertbaren Kurven (des damaligen Materials) je nach den vorherrschenden oder alleinigen Veränderungen der Herzstromkurve deutliche Unterschiede im Verhalten des venösen Druckanstieges. Wie in unserer III. Mitteilung im einzelnen auseinandergesetzt, sind diese gefundenen Besonderheiten der Erwartung gemäß *ohne weiteres kardiodynamisch und nur kardiodynamisch ableitbar!*

Tabelle 5.

Art des elektrokardiographischen Traumaeffektes	Anstieg des venösen Druckes um % des Ausgangswertes	Anzahl der Beobachtungen
Bradykardien	191	10
Vorhofflimmern	183	7
Atrio-ventrikuläre Leitungsstörungen	130	6
„Coronar"-Effekte	136	26
„Einfache" QRST-Atypien	119	26
Extrasystolien	118	22
Vereinzelte Extrasystolen	87	10

Die Darstellung des kommotionellen Verhaltens des venösen Druckes bedarf indessen noch einer Ergänzung, die gerade klinisch, wie später angeführt werden soll, von gewisser Bedeutung ist. In der überwiegenden Mehrzahl der Versuche zeigte nach Abklingen der geschilderten *akuten* typischen Reaktion auf das einzelne Trauma der venöse Druck die Neigung, sich *oberhalb* des Ausgangswertes (nachdem dieser, wie erwähnt, vorübergehend evtl. etwas unterschritten war) auf ein höheres Niveau einzustellen. Offenbar handelt es sich dabei um den Ausdruck einer gewissen restierenden kardialen kommotionellen Insuffizienz. Daß eine sich bei der anfänglich gewählten Versuchsanordnung durch Summation der Einzeltraumen mit der Anzahl solcher auch im Verhalten des venösen Druckes in zunehmendem Maße äußert, zeigt Tabelle 6 (aus unserer III. Mitteilung); in diese wurden aus dem damaligen Material nur solche Versuche nicht aufgenommen, bei denen der Tod der Versuchstiere durch extrakardiale Komplikationen erfolgt war. Noch sehr viel deutlicher wird indessen der allmähliche Anstieg des venösen Druckes (nach Abklingen der einzelnen akuten Effekte), wenn nur solche Versuche Berücksichtigung finden, in denen einerseits die Autopsie *keinerlei* Blutungen aus inneren Organen ergab, sich andererseits vor allem auch das Herz am Schluß des Versuches soweit erholt hatte, daß es einen gewissen arteriellen Druck (über 60 mm Hg) aufzubringen vermochte (Gruppe III). Die Erhöhung des venösen Druckes am Ende dieser Versuche um 100% des Anfangswertes bekundet eindeutig eine erhebliche Stauung als Ausdruck einer

Tabelle 6.

Anzahl der Traumen im Einzelversuch	Anstieg des venösen Druckes in % des Ausgangswertes	Anzahl der Versuche
Gruppe I 3 Traumen	17	13
Gruppe II 6 Traumen	31	14
Gruppe III 7 Traumen	100	12

kardialen Insuffizienz nach stumpfen Brusttraumen. Aber auch bei den Versuchen mit Applikation nur eines Traumas ergab sich in rund einem Drittel der Beobachtungen mit von vornherein *schweren* kommotionellen Erscheinungen nach einiger Zeit (1—1½ Stunden) ein *erneuter*, zwar meist allmählich einsetzender, im ganzen aber doch recht erheblicher Anstieg des venösen Druckes. Umgekehrt sank dann gleichzeitig in charakteristischer Weise regelmäßig der arterielle Druck erneut und oft beträchtlich ab, wie es in allerdings besonders starker Ausprägung Tabelle 10 (S. 31) für einen einzelnen Versuch belegt. Derartige Beobachtungen lassen jedenfalls keinen Zweifel darüber, daß in solchen Fällen einige Zeit nach dem Trauma, nachdem die ersten kommotionellen Herzfunktionsstörungen zumeist weitgehend, oft sogar anscheinend völlig abgeklungen sind, erneut eine schwere Herzschwäche einsetzen kann.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß wiederholte Versuche, durch Schläge auf den *Unterleib* die typischen Veränderungen des venösen Druckes wie durch herznahe Brustwandtraumen zu erzeugen, stets fehlschlugen. Bestenfalls kam es dann zu geringen und vorübergehenden *Senkungen* des venösen Druckes; in stärkerem Maße und dann meist irreversibel traten solche im allgemeinen dann ein, wenn die Bauchtraumen zu größeren abdominellen Blutungen aus Organrupturen geführt hatten.

Das kommotionelle Verhalten des Herzröntgenbildes. Die Untersuchung des kommotionellen Verhaltens der *Herzgröße* wurde schon durch das umstrittene klinische Problem der *„akuten traumatischen Herzdilatation"* als einer Teilerscheinung der Commotio cordis nahegelegt. Denn trotz der namentlich in der älteren Literatur (z. B. auch von RIEDINGER) betonten praktischen Wichtigkeit dieser Frage zeigen auch die neuesten zusammenfassenden Darstellungen (z. B. auch bei STERN) sowohl in bezug auf die „akute traumatische Herzdilatation" überhaupt als auch hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung eine recht unbefriedigende Unsicherheit, und fehlt bisher der Versuch einer experimentellen Klärung bzw. Beseitigung derselben. Aber abgesehen davon schien an sich eine Ergänzung der bis dahin gewonnenen experimentellen Befunde in dieser Richtung wünschenswert. Denn vom Standpunkt der primär kardialen Entstehung der kardio-vasculären Störungen nach stumpfen Brusttraumen stand nicht nur ganz allgemein eine Vergrößerung des Herzens im Sinne einer akuten, traumatisch bedingten *Schwächedilatation* zu erwarten; vielmehr waren darüber hinaus im einzelnen nach den Gesetzen der *Kardiodynamik* noch engere Beziehungen zu gewärtigen zwischen Schwere und Art des arteriellen und venösen Druckes einerseits und Herzgrößenänderungen andererseits. Ein systematisch durchgeführtes Studium dieser Verhältnisse bot also die Möglichkeit, die auf Grund der bisherigen experimentellen Ergebnisse gewonnene Auffassung der Commotio cordis an einem neuartigen Tatsachenmaterial zu überprüfen und gegebenenfalls noch breiter zu begründen.

An über 150 in dieser Hinsicht röntgenologisch untersuchten und (in der IV. Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ) ausgewerteten Traumaeffekten zeigte sich nun zunächst in der Tat als *regelmäßiges* Begleitsymptom jeder einigermaßen ausgesprochenen Commotio cordis eine eindeutig nachweisbare *akute traumatische Herzdilatation*. Das Ausmaß derselben war zwar in den einzelnen Versuchen recht unterschiedlich, ergab jedoch im ganzen als Durchschnitt von den 150 Beobachtungen an Kaninchen die recht beträchtliche

Vergrößerung der Fläche des Herzröntgenbildes um 23%. Dieser Wert entspricht beim Kaninchen einer Volumzunahme um etwa 35%, eine Zahl, die sich ebenfalls als Mittel von 8 Katzenversuchen fand.

Derartige, aus einem größeren Material errechnete Durchschnittswerte geben indessen nur eine unzureichende Vorstellung von den wirklich beobachteten Ausmaßen akuter traumatischer Herzdilatation. Die folgenden Tabellen 7 und 8 und besonders Tabelle 9 zeigen vielmehr, daß den Mittelwert sehr erheblich übersteigende Herzvergrößerungen (etwa Abb. 6 entsprechend) verhältnismäßig oft beobachtet wurden. Selbst Herzflächenzunahmen um 60—70% fanden sich in diesem Material z. B. 7mal, d. h. in etwa 5% und sogar solche um 70—85% zweimal. Bemerkt sei dabei schon hier, daß selbst derartig hohe Grade akuter

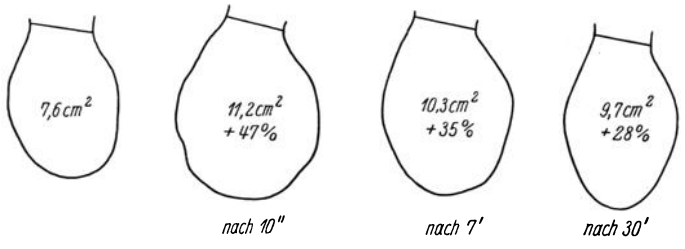


Abb. 6. Zeit nach Trauma.

traumatischer Herzdilatation, welche z. B. beim Kaninchen einer Herzvolumvergrößerung auf etwa 250% entsprechen, von den Versuchstieren überlebt werden können.

Demzufolge stellt die akute traumatische Herzdilatation in der Tat eine regelmäßige Begleiterscheinung der experimentellen Commotio cordis dar. Ihrem Ausmaß nach kommt ihr darüber hinaus die Bedeutung eines charakteristischen und wesentlichen Merkmales der kommotionellen experimentellen Herzschädigung zu.

Im Rahmen dieser allgemeineren Feststellung geht nun, wie vom Standpunkt der primär kardialen Genese der Commotio cordis und ihrer zirkulatorischen Begleiterscheinungen zu erwarten, das Ausmaß der Herzerweiterung der sonstigen Schwere der kommotionellen Funktionsbeeinträchtigung durchaus parallel. Recht eindrucksvoll belegen dies z. B. die beiden Tabellen 7 und 8 (aus unserer

Tabelle 7.

Abfall des arteriellen Druckes auf mm Hg	Herzflächenvergrößerung um %	Anzahl der Beobachtungen
71	7	25
39	16	25
13	45	13

Tabelle 8.

Anstieg des venösen Druckes		Herzflächenvergrößerung um %	Anzahl der Beobachtungen
bis um mm $MgSO_4$	im Mittel um mm $MgSO_4$		
10	6	9	21
35	17	18	33
um mehr als 35	64	40	24

IV. Mitteilung). *Je tiefer der traumatische Abfall des arteriellen Drucks, um so größer die Dilatation; umgekehrt, je hochgradiger der kommotionelle Anstieg des venösen Druckes, desto stärker die begleitende Herzerweiterung.*

Indessen waren innerhalb dieser allgemeineren Gesetzlichkeiten gerade bei der Betonung einer kardiogenen Natur der traumatischen Zirkulationsstörungen

gewisse Besonderheiten im Ausmaß der Dilatation zu erwarten je nach der *Art* der im Elektrokardiogramm sich spiegelnden Herzfunktionsstörungen. Tatsächlich ergab die (in Tabelle 9 durchgeführte) Aufteilung des gleichen Versuchsmaterials nach den bei den einzelnen Traumaeffekten allein aufgetretenen oder doch vorherrschenden elektrokardiographischen Erscheinungen deutliche Unterschiede im Grad der begleitenden Herzvergrößerung. *Auch diese sind*, wie in unserer IV. Mitteilung im einzelnen begründet, *durchgehends und ohne weiteres aus den Gesetzen der Kardiodynamik und nur aus diesen verständlich.*

Tabelle 9.

Art des elektrokardiographischen Effektes	Herzflächenvergrößerung um %	Anzahl der Beobachtungen
Herzflimmern	51	12
Leitungsstörungen	35	29
Extrasystolien bzw. Automatien	21	33
Kammerkomplex-Atypien . . .	17	66
Einzelne Extrasystolen	7	10

In ihrem zeitlichen Ablauf entspricht die akute traumatische Herzdilatation dem der übrigen kommotionellen Erscheinungen, und sie kann wie diese grundsätzlich weitgehend, ja oft rasch völlig schwinden, zeigt aber in dieser Hinsicht doch gewisse Unterschiede und Besonderheiten. So kommt vor allem der Größe der akuten traumatischen Herzdilatation selbst eine besondere Bedeutung in dieser Beziehung zu. Namentlich gilt dies für die hohen Grade derselben (Abb. 7) (aus der IV. Mitteilung von SCHLOMKA und SCHMITZ). Die auch bei Kurve III (ebenso wie bei Kurve I und II) anfänglich rasch einsetzende Rückbildung der akuten Dilatation kommt nämlich bald zum Stillstand. Ja sie weicht dann sogar einem deutlichen *Anstieg*, der selbst im Laufe der nächsten 24 Stunden noch nicht geschwunden ist. Der gleichmäßige Verlauf der Kurve und die Größe des Materials machen von vornherein unwahrscheinlich, daß es sich hierbei etwa um eine rein zufällige Erscheinung handelt. Tatsächlich erfolgte vielmehr im einzelnen in *einem Drittel* der in dieser Gruppe zusammengefaßten Beobachtungen nach vorübergehender, mehrfach sogar praktisch vollständiger Rückbildung eine *erneute, sekundäre* Erweiterung. Diese übertraf nicht selten sogar das Ausmaß der akuten Dilatation unmittelbar nach Einwirkung des Traumas und war meist auch am nächsten Tage nachweisbar. In solchen Fällen ergab sich ferner regelmäßig, allerdings im Einzelfalle wechselnd stark ausgesprochen, ein recht charakteristischer und gerade wohl klinisch wichtiger, schon S. 28 erwähnter Befund: Mit dem Beginn der sekundären Dilatation steigt

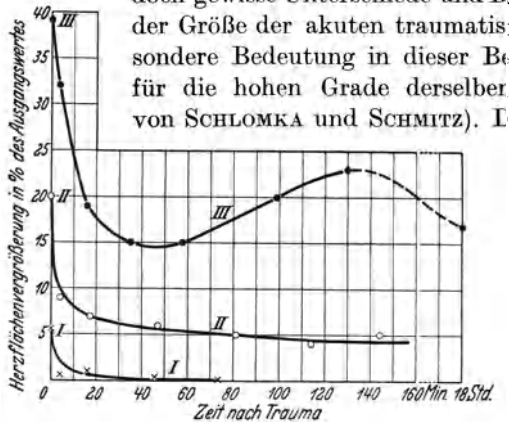


Abb. 7.

	Bereich der akuten Herzflächenvergrößerung in % des Ausgangswertes	Durchschnitt der akuten Herzflächenvergrößerung in % des Ausgangswertes	Anzahl der Beobachtungen
Gruppe I . . .	2—10	4	16
Gruppe II . .	10—30	21	14
Gruppe III .	über 30	39	12

der nach der ersten vorübergehenden Erhöhung bis dahin evtl. sogar etwas unter den Ausgangswert abgesunkene venöse Druck erneut an, während der arterielle wiederum absinkt. Die Wichtigkeit dieser Vorgänge, die in typischer, allerdings besonders starker Ausprägung Tabelle 10 an einem Beispiel zeigt, erhellt zudem weiter aus folgendem Umstand: Unter den 27 Beobachtungen (der Kurve III in Abb. 7) erfolgte dreimal bei hochgradigem Anstieg des venösen und gleichzeitigem völligen Zusammenbruch des arteriellen Druckes im Stadium einer gewaltigen sekundären Dilatation der *Tod* der Versuchstiere 1—2 Stunden nach dem Trauma, obwohl zunächst die akute Gefährdung durch die Commotio cordis im wesentlichen überwunden schien!

Tabelle 10. Versuch 68.

Zeit	Herzgröße in % der Ausgangsfläche	Venöser Druck in mm $MgSO_4$	Arterieller Druck in mm Hg
Vor Trauma	—	20	95
30 Sek. nach Trauma	+ 42	80	32
3 Min. „ „	+ 17	35	38
30 „ „ „	+ 4	15	88
60 „ „ „	+ 20	35	65
90 „ „ „	+ 24	60	55
120 „ „ „	+ 28	70	45
150 „ „ „	+ 30	70	48
12 Std. „ „	+ 14	—	—

Neben diesen Änderungen seiner Größe unter der Einwirkung stumpfer Brusttraumen zeigt das Herz aber gleichzeitig und oft in recht auffälliger Weise solche seiner *Form*. Im ganzen gesehen strebt das Bild des traumatisch dilatierten Herzens mehr einer Kreisform zu. Dabei betrifft, was sowohl im Hinblick auf die Pathophysiologie der Commotio cordis als auch auf gewisse klinische Beobachtungen besonders hervorgehoben werden muß, die Erweiterung überwiegend, oft wohl ganz allein das *rechte* Herz (Abb. 6).

Die autoptischen kommotionellen Befunde. Von den in der eingangs (S. 12) beschriebenen Weise autoptisch erhobenen postkommotionellen Befunden sollen im Rahmen dieser im wesentlichen pathologisch-physiologisch gerichteten Darstellung nur die Tatsachen berücksichtigt werden, die zu den beobachteten akuten traumatischen Funktionsstörungen des Herzens bestimmtere Beziehungen erkennen lassen und für die Deutung und Übertragung der Ergebnisse des Versuches auf die Klinik der menschlichen Unfallpathologie von Bedeutung scheinen.

In der letztgenannten Hinsicht grundsätzlich wichtig ist zunächst, daß *gröbere* Herzverletzungen, worunter Kontinuitätstrennungen der Herzwände- oder Klappen verstanden sind, als Folge der Traumen nur relativ selten gefunden wurden. Im ganzen kamen nur 4 Vorhofswandrisse, 4 Rupturen des rechten Ventrikels und eine Perforation des Ventrikelseptums zur Beobachtung. Bei insgesamt rund 800 Einzeltraumen fanden sich also nur 9mal, d. h. in etwa nur 1—$1^1/_2$% der Traumen solche Herzverletzungen, wie sie ganz im Gegensatz dazu als Folge schwerer stumpfer Gewalteinwirkungen auf die Brustwand beim Menschen durchaus häufig eintreten (z. B. nach einer Zusammenstellung von Urbach über 1000 autoptisch untersuchte Fälle in 18%). Die in unseren Versuchen angewandten Traumen müssen demnach jedenfalls als verhältnismäßig leicht angesehen werden. Ebenso fanden sich zwar in den herznahen großen Gefäßen öfter leichte Intimablutungen, einmal auch ein feiner zirkulärer Intimariß dicht oberhalb der Aortenklappen, jedoch niemals penetrierende Gefäßwandzerreißungen als Folge der gesetzten Traumen. Diese Feststellungen lehren also

ebenfalls, daß die beim Menschen in Frage kommenden Gewalteinwirkungen zumindest recht häufig wesentlich gröber sein müssen als die hier im Versuch angewandten.

Gegenüber diesen seltenen gröberen Herzverletzungen fanden sich in Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen der experimentellen und menschlichen Pathologie recht häufig als Folge der Brustwandtraumen *kleine Herdblutungen ins Myokard*. Die Größe derselben wechselte zwischen eben noch erkennbaren kleinsten subendokardialen Petechien bis zu (nur 6mal beobachteten) etwa linsengroßen, tiefere Wandschichten durchdringenden Ergüssen. Ihre Zahl schwankte dabei zwischen ganz vereinzelten Blutpünktchen bis zur multiplen Durchsetzung größerer Herzabschnitte. Am stärksten betroffen erwies sich fast regelmäßig die *Vorderwand* des *rechten* Ventrikels in ihren mittleren und unteren Teilen und in der Nähe des Sulcus longitudinalis anterior. Recht oft fanden sich derartige Blutungen dann noch im Ventrikelseptum, und zwar wiederum auf der rechten Seite entschieden häufiger und stärker als auf der linken. Die meist kleineren, vielfach eigentümlich streifenförmig (vgl. dazu auch bei ASCHOFF) angeordneten Herdblutungen in der Vorhofscheidewand, besonders in der Gegend des Tawara-Knotens und in der Vorhofhinterwand, waren im ganzen schon weniger häufig. Nur verhältnismäßig selten und dann nur in leichterem Grad betroffen erwies sich der linke Ventrikel, und hier in ziemlich auffälliger Weise bevorzugt im Gebiet der Papillarmuskeln und des Ventrikelseptums.

Es wird demnach durch die herznahen Brusttraumen in erster Linie und weitaus am stärksten das *rechte* Herz *anatomisch* geschädigt. In Übereinstimmung damit war die Leber der untersuchten Tiere stets deutlich, oft hochgradigst mit Blut angeschoppt, ganz im Sinne einer akuten *Stauungsleber*.

Noch wesentlicher als diese Befunde erscheint indessen die Tatsache, daß diese traumatischen Herdblutungen sich zwar relativ häufig, aber *keineswegs regelmäßig* fanden. Unter insgesamt 70 Tieren der späteren Versuchsreihen (mit Anwendung der kleineren Schlaginstrumente) konnte z. B. nach dem, sei es im Versuch erfolgten, sei es nach Abschluß desselben (durch $MgSO_4$-Infusion) herbeigeführten Tode in 30% der Fälle überhaupt *keinerlei* krankhafter Befund am Herzen makroskopisch erhoben werden. Auch die histologische Untersuchung ergab in solchen Fällen zu allermeist gar keine oder nur ganz geringfügige Befunde in Form kleinster vereinzelter Blutaustritte. Dabei handelte es sich zudem aber bei diesen völlig negativen autoptischen Befunden um Herzen, die einen oder meist sogar mehrere (im Mittel 4—5, in einem Falle sogar 7!) schwere kommotionelle Effekte teils überstanden hatten, teils dem letzten derselben *erlegen* waren. Diese Feststellung lehrt überzeugend, wie wenig hier aus dem anatomischen Befund auf die vorausgegangene traumatische Herz*funktionsstörung* geschlossen werden darf. Noch eindrucksvoller in dieser Hinsicht und gerade im Hinblick auf gewisse Fragen von grundlegender Bedeutung ist folgendes: Insgesamt trat in unseren Versuchen als Folge nur *eines* Traumas der Tod der Versuchstiere 8mal ein. In 7, also in rund 90% (!) von diesen Fällen aber war der autoptische Befund *völlig* negativ!

Besonderheiten im kommotionellen Verhalten sensibilisierter Tiere. In Ergänzung der bisher geschilderten Befunde soll im folgenden noch über gewisse Besonderheiten im kommotionellen Verhalten des Herzens von mit *artfremdem*

Serum vorbehandelten Tieren berichtet werden. Den Anlaß zu einer solchen gesonderten Untersuchung gab eine zufällige Beobachtung folgender Art: Im Versuch 55 traten als Effekt von fünf im ganzen dem Kaninchen in gewissen Abständen verabfolgten „leichten" bis kaum „mittelstarken" Schlägen mit dem Holzhämmerchen von 20 g Gewicht auf das untere und mittlere Brustbein *viermal* typische und zugleich ganz außergewöhnlich nachhaltige „Coronareffekte" auf mit tiefem Abfall des arteriellen Drucks (auf 15 mm Hg) und entsprechendem Anstieg des venösen. Fiel schon im Verlaufe des Versuches die Stärke der Reaktionen im Verhältnis zu der Geringfügigkeit der Gewalteinwirkungen auf und die Tatsache, daß bis auf ein Trauma auch vom mittleren Sternum aus *nur* diese besondere Art elektrokardiographischer Effekte beobachtet wurde, so ergab das Röntgenbild noch weitere Eigentümlichkeiten. Trotz der schweren kommotionellen Funktionsbeeinträchtigung zeigte das Herz überhaupt keine Zunahme, vielmehr eine, bei einzelnen Traumen sogar recht erhebliche *Verkleinerung* seiner Fläche (bis um 16% der Ausgangsgröße). Weiterhin bot das Herzröntgenbild unter dem Einfluß der Traumen *Form*veränderungen sehr auffälliger Art, wie sie bis dahin nicht beobachtet waren, und wie sie (von einem späteren Versuch stammend) Abb. 8 gut veranschaulicht. Das Flächenbild des Herzens gleicht auf der Höhe des Traumaeffektes etwa der Form eines Malvenblattes. Die kurz darauf vorgenommene Obduktion des Tieres brachte einen weiterhin recht eigenartigen Befund: Beide Vorhöfe waren enorm dilatiert bei jedenfalls im ganzen nicht sicher vergrößerten Ventrikeln. Die letzteren zeigten vielmehr im Bereich des spitzennahen Drittels sich deutlich *kontrahiert* und völlig *weiß verfärbt*, und zwar mit scharf abgesetzter Grenze gegenüber dem übrigen normal durchbluteten Herzmuskel. Dieser anämische Bezirk fühlte sich dabei knorpelig hart an (bei normaler Konsistenz der übrigen Herzteile), durchsetzte die ganze Dicke der Ventrikelwand und dehnte sich auch auf die Papillarmuskeln und Teile des Kammerseptums aus. Das Bild glich also in vieler Beziehung dem eines frischen anämischen Herzinfarktes. Anhaltspunkte für irgend einen embolischen Verschluß von Kranzgefäßen ergaben sich jedoch nicht. Unter Berücksichtigung des anatomischen Situs klärte die Obduktion damit auch den erhobenen eigentümlichen Röntgenbefund: Jene nach unten gerichtete, zapfenförmige Vorbuchtung der Herzsilhouette (Abb. 8) entsprach der starren, offenbar nicht mehr erweiterungsfähigen, kontrahierten Spitzengegend und den angrenzenden Ventrikelabschnitten. Die beiden seitlichen Ausbuchtungen auf dem Herzröntgenbild sind durch die hochgradig erweiterten Vorhöfe bedingt, indem sich der rechte gewissermaßen über die Vorderfläche des Herzens von rechts her vorstülpt, der linke seitlich hinter dem linken Ventrikel vorquillt und auf diese Weise als ausladende Vorbuchtung randbildend wird.

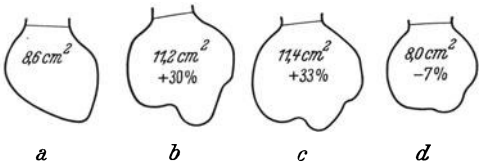


Abb. 8 a–d. *a* vor dem Trauma; *b* 5 Sek. nach Trauma (nachhaltiger „Coronareffekt"); *c* 3 Min. nach Trauma; *d* 15 Min. nach Trauma.

Die Gesamtheit dieser Befunde war so ungewöhnlich und herausfallend aus dem Rahmen des bisher in dieser Hinsicht Beobachteten, daß es nahelag, eine besondere Ursache zu vermuten. In der Tat ergab sich, daß — versehentlich — ein Tier zum Versuch benutzt worden war, das zu anderen Zwecken vor 6 Wochen

Pferdeserum parenteral erhalten hatte. Der Umstand, daß ein daraufhin ad hoc vorgenommener Versuch mit einem zweiten sensibilisierten Kaninchen zu ganz den gleichen Besonderheiten (Abb. 8) führte, legte es nahe, nach Abschluß der bisherigen Untersuchungen das kommotionelle Verhalten sensibilisierter Tiere gesondert und eingehender zu analysieren. Denn einmal schien der Nachweis einer etwaigen besonderen Reaktionsart des sensibilisierten Herzens auf mechanische Reize hin von allgemeinerem theoretischen Interesse. Außerdem aber bot sich die Möglichkeit, auf diesem Wege vielleicht Material zu gewinnen zur Klärung der klinisch umstrittenen Fragen der „*Angina pectoris traumatica*" bzw. des „*traumatischen Herzinfarktes*". Weiterhin ergab sich damit auch die Möglichkeit, zugleich das Verständnis der Entstehung *chronischer* traumatischer Herzschäden in Form der mehrfach beschriebenen „*traumatischen Herzschwielen*" oder gar „*traumatischen Herzaneurysmen*" zu fördern.

Die in diesem Sinne systematisch durchgeführten Vergleichsuntersuchungen an über 200 Traumaeffekten (V. Mitteilung von SCHLOMKA) erweisen nun zunächst ganz allgemein das Herz der serumvorbehandelten Kaninchen im ursprünglichsten Sinne des Wortes „sensibilisiert", d. h. „empfindlicher" für die Einwirkung der Brustwandtraumen: Trotz Anwendung höchstens nur „mittelstarker", oft sogar ganz besonders leichter Schläge waren die kommotionellen Erscheinungen meist sehr ausgesprochen, häufig sogar außergewöhnlich stark und nachhaltig.

Darüber hinaus ist aber im Sinne der oben beschriebenen ersten zufälligen Beobachtung tatsächlich allgemein die kommotionelle Reaktions*art* des Herzens bei sensibilisierten im Vergleich zu unvorbehandelten Kaninchen wesentlich verändert. So wird z. B. nach Tabelle 11 und 11a das elektrokardiographische

Tabelle 11.

Einwirkungsort des Traumas	Häufigkeit der „Kammerkomplex-Atypien" in % der Beobachtungen	
	nach Sensibilisierung	ohne Sensibilisierung
Oberes Sternum .	47	31
Mittleres Sternum .	71	48
Unteres Sternum .	75	64
Herzspitzengegend .	94	67

Tabelle 11a.

Einwirkungsort des Traumas	Häufigkeit der „spezifischen" QRST-Atypien in % der Beobachtungen	
	nach Sensibilisierung	ohne Sensibilisierung
Oberes Sternum .	5	4
Mittleres Sternum .	35	8
Unteres Sternum .	59	55
Herzspitzengegend .	94	24

Bild der experimentellen Commotio cordis beim sensibilisierten Kaninchen in einem Maße, wie dies beim Normaltier nicht annähernd der Fall ist, beherrscht von Kammerkomplexatypien. Noch sinnfälliger wird indessen der Unterschied in der kommotionellen Reaktionsweise sensibilisierter und nicht sensibilisierter Tiere bei der Gegenüberstellung der besonderen Gruppe der „spezifischen" QRST-Atypien (an nomotopen wie an heterotopen Schlägen) in ihrer relativen Häufigkeit bei den beiden Versuchsgruppen und in Abhängigkeit von Traumaeinwirkungsort in Tabelle 11a.

Ganz entsprechend der ersten zufälligen Beobachtung zeigt gleichfalls die Röntgenkontrolle der Commotio cordis beim sensibilisierten Tier in der Tat

generelle Besonderheiten. In dieser Hinsicht gibt Tabelle 12 zunächst einen Überblick über die traumatischen Herz*größen*änderungen beim serumvorbehandelten Kaninchen in Gegenüberstellung zu den beim nichtsensibilisierten Tier erhobenen Befunden. Danach erreicht zwar auch beim sensibilisierten Kaninchen die akute traumatische Herzdilatation recht erhebliche Grade und ist in ihrem Ausmaß ganz ebenso wie beim Normaltier kardiodynamisch gebunden an die Art des elektrokardiographischen Effektes. Auffällige und bei der Größe des Materials nicht mehr zufällig bedingte Unterschiede bestehen jedoch zunächst darin, daß beim sensibilisierten Tier ganz *allgemein* das *Ausmaß* der akuten traumatischen Herzdilatation *geringer* ist als bei den Normaltieren, trotzdem doch bei ersteren die zugrunde liegenden kommotionellen Effekte eher schwerer waren. Im einzelnen fällt dabei besonders auf, daß für die Gruppe der „spezifischen" Kammerkomplexatypien die traumatische Herzflächenzunahme nur die Hälfte der beim Normaltier gefundenen beträgt. Der Grund hierfür liegt in folgendem: Unter insgesamt 69 beobachteten „Coronar"-Effekten nach Sensibilisierung kam es dreimal, d. h. in etwa 4%, nicht zu einer nachweisbaren Herzvergrößerung. Dagegen fand sich 17mal, also in 25% der Fälle, eine mehr minder deutliche *Verkleinerung* der Herzfläche. Oft nur wenig ausgesprochen betrug letztere im Mittel immerhin 10%, im Maximum 28% der Ausgangsfläche. Dafür, daß es sich bei solchen kommotionellen Herzverkleinerungen tatsächlich um eine wesentliche Besonderheit sensibilisierter Kaninchen handelt, spricht zudem folgender Umstand: Unter den insgesamt 121 Beobachtungen der Tabelle 12 fand sich abgesehen von diesen 17 Fällen von Herzverkleinerung bei „Coronar"-Effekten außerdem nur noch *einmal* eine solche (um 10%). Dabei lag zwar eine „einfache" Kammerkomplexatypie vor, die aber wegen einer deutlichen Erhöhung des Zwischenstückes (von S bis T) den „spezifischen" QRST-Veränderungen jedenfalls nahestand. Es unterliegt demnach keinem Zweifel, daß jedenfalls beim Kaninchen nach Sensibilisierung eine Herz*verkleinerung* als besonderer, aber verhältnismäßig häufiger Effekt einer Commotio cordis auftritt, geknüpft an jene im Elektrokardiogramm sich so eigentümlich äußernde „spezifische" Beeinträchtigung der Ventrikelmuskulatur.

Tabelle 12.

Art des elektrokardiographischen Traumaeffektes	Herzflächenvergrößerung in % der Ausgangsfläche	
	nach Sensibilisierung	ohne Sensibilisierung
Herzflimmern	44	51
Leitungsstörungen	28	35
Extrasystolen bzw. Automatien	15	21
Kammerkomplexatypien a) „einfache" . . .	16	19
Kammerkomplexatypien b) „spezifische" . .	7	14
Kammerkomplexatypien c) a und b zusammen	9	17
Einzelne Extrasystolen	5	7

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse für die bei sensibilisierten Kaninchen am Herzröntgenbild nach stumpfen Brusttraumen zu beobachtenden eigentümlichen *Form*veränderungen, wie sie oben schon näher beschrieben und in charakteristischer Ausprägung in Abb. 8 gegeben sind. Auch diese finden sich zwar keineswegs regelmäßig als Begleitsymptom der Commotio cordis dieser Versuchstiere; aber immerhin sind sie so häufig, daß auch darin eine besondere Reaktionsart des serumvorbehandelten Kaninchens gesehen werden muß. Denn unter den 121 röntgenologisch kontrollierten Traumaeffekten wurden in rund

einem Drittel der Fälle derartige „spezifische" Herzformveränderungen eindeutig nachgewiesen. Grundsätzlich wichtig ist dabei, daß dieselben in 84% Folge- bzw. Begleiterscheinung eben jener „spezifischen" Kammerkomplexatypien waren. Demgegenüber kamen derartige Herzformveränderungen nie vor, wenn im Elektrokardiogramm überhaupt deutlichere Hinweise auf eine traumatische Beeinträchtigung der eigentlichen Triebmuskulatur der Ventrikel fehlten. Entsprechend kommt dann in dem Maße, wie die den kommotionellen Herzverkleinerungen zugehörigen „spezifischen" Merkmale des Elektrokardiogramms schwinden bzw. mehr unspezifisch werden, auch beim sensibilisierten Kaninchen eine Neigung zur Sekundärdilatation, wenn auch etwas abgeschwächt, zur Geltung.

Eindeutige und wesentliche Besonderheiten ergab schließlich noch die Obduktion, die in 21 Fällen dieser Versuchsreihe unmittelbar nach dem (sei es spontanen, sei es nach Abschluß des Versuches herbeigeführten) Tode durchgeführt wurde. Die in Tabelle 13 gegebene diesbezügliche Übersicht belegt

Tabelle 13.

Art der Besonderheit des autoptischen Herzbefundes	Systolischer Stillstand			Anämische	
	totaler	ventrikulärer			
		beiderseitig	einseitig	„Flecken"	„Zonen"
Häufigkeit derselben in Prozenten der Beobachtungen	5	48	10	24	43
		63		67	

zunächst durch die Häufigkeit gewisser auffälliger Befunde, daß damit die Annahme einer geänderten Reaktionsart des Herzens sensibilisierter Kaninchen weiterhin wesentlich gestützt wird.

Hinsichtlich der Art dieser besonderen autoptischen Befunde handelt es sich einmal um den Nachweis, eines teils totalen, teils partiellen *systolischen* Herzstillstandes, ganz im Gegensatz zu dem an über mehreren hundert Normaltieren stets erhobenen Befunde eines *diastolischen*, oft maximal *erweiterten* Herzens. Es liegt nahe, diese auffälligen Befunde in Beziehung zu setzen zu der ja röntgenologisch in vivo erwiesenen geringeren Neigung zur traumatischen Dilatation überhaupt, wie speziell zu den häufigen Befunden einer kommotionellen Herzverkleinerung. Ebenso ist es wohl berechtigt, in dem Umstand, daß dieser systolische Herzstillstand überwiegend allein die Ventrikel (Tabelle 13) betrifft, ein Analogon zu sehen zu der im kommotionellen Verhalten des Elektrokardiogramms sich äußernden besonderen „Sensibilisierung" bzw. „Umstimmung" der Herz*kammern* bzw. des *eigentlichen Myokards*.

In noch höherem Maße gilt dies für die im zweiten Teil der Tabelle 13 zusammengefaßten Befunde in Form „anämischer Flecken und Zonen" im Myokard. Denn einmal wurden solche unter den 21 obduzierten Tieren nur einmal (auch) am Vorhof, in allen übrigen Beobachtungen dagegen im Bereich der Ventrikel festgestellt. Sie fanden sich ferner nur dann, wenn der oder die voraufgegangenen kommotionellen Effekte elektrokardiographisch das Bild von Kammerkomplexatypien geboten hatten. Ganz besonders gilt dies für jene

größere Zonen der Wandmuskulatur durchsetzenden und umfassenden Veränderungen nach Art „anämischer Infarkte", wie sie oben für die erste zufällige derartige Beobachtung eingehend beschrieben wurde. Solche fanden sich nämlich nur im Gefolge nachhaltiger „spezifischer" QRST-Atypien.

Bemerkenswert und für die Beurteilung dieser anatomischen Befunde bemerkenswert ist ferner der Umstand, daß die *histologische* Untersuchung solcher größerer anämischer, knorpelig harter Myokardbezirke gegenüber den mikroskopischen Befunden am Normaltier keine grundsätzlichen Besonderheiten ergab. Das gleiche gilt auch für die kleinen in Form anämischer „Flecken" in den verschiedenen Abschnitten der Ventrikelmuskulatur (unter deutlicher Bevorzugung der Vorderwand der rechten Kammer) sich findenden kleinen Herdchen. *Insbesondere fanden sich nie Anhaltspunkte für eine embolische Genese dieser auffälligen, infarktähnlichen Befunde.*

b) Der experimentelle postkommotionelle Herzdauerschaden.

In der eingangs beschriebenen Weise wurden die Nachwirkungen eines akuten kommotionellen Effektes bei insgesamt 86 Kaninchen über durchschnittlich 80—120 Tage untersucht (VI. Mitteilung von SCHLOMKA). Anhand dieser Unterlagen ergab sich zunächst als grundsätzlich folgendes: Bei rund 60% der untersuchten Tiere führte die Einwirkung stumpfer Gewalt auf herznahe Brustabschnitte zu elektrokardiographischen, röntgenologischen und zum Teil auch anatomischen Dauerveränderungen am Herzen. Im Experiment ist damit einwandfrei erwiesen, einerseits, daß die akute funktionelle Herzschädigung der Commotio cordis irreversible Dauerfolgen am Herzen hinterlassen kann, andererseits aber, daß dies keineswegs immer zu geschehen braucht. Darüber hinaus zeigt die Auswertung des gewonnenen Materials noch eine Reihe gerade im Hinblick auf die klinische Fragestellung wesentlicher Besonderheiten bzw. Gesetzlichkeiten. So bestätigt sich zunächst zwar die von vornherein allerdings wahrscheinliche Annahme, daß der traumatisch chronische Herzschaden (beurteilt nach dem Elektrokardiogramm) um so häufiger und um so schwerer sein wird, je ausgeprägter der akute kommotionelle Effekt war. In diesem Rahmen ergeben sich dann indessen für die einzelnen *Arten* der akuten Herztraumaeinwirkung doch wesentliche Unterschiede: Weitaus am häufigsten elektrokardiographisch symptomfrei blieben mit 67% die Fälle, bei denen der akute kommotionelle Effekt im wesentlichen nur in einer vorübergehenden Extrasystolie oder gar eingeschalteten Einzelextrasystolen bestanden hatte. Demgegenüber erweisen sich in Übereinstimmung mit den bisher schon gewonnenen Eindrücken die „spezifischen" Atypien und die (atrioventrikulären und intraventrikulären) Leitungsstörungen auch in bezug auf die Ausbildung chronischer elektrokardiographischer Veränderungen als die folgenschwersten. War diese Art des akuten Traumaeffektes erheblich, so kam es bei den untersuchten Tieren *stets* zu (ihrer Art und Intensität nach allerdings unterschiedlichen, aber) deutlichen Dauerabweichungen der Herzstromkurve vom Ausgangsbild.

Seiner *Art* nach wird das Bild des traumatischen Herzdauerschadens beim Kaninchen (und nach den an 8 Tieren gemachten Beobachtungen ebenfalls bei der Katze) charakterisiert durch jene Veränderungen des Elektrokardiogramms, die auch aus der menschlichen Klinik der sonstigen chronischen Myokardschäden

(bei regulärer Schlagfolge) am geläufigsten sind. Es handelt sich dabei vor allem um Formwandlungen der Kammeranfangsschwankung entsprechend den oben als „einfache" Atypien bezeichneten, die bei stärkerer Ausprägung zu Bildern im Sinne der klinischen „Überwiegenskurven" führen. Besonders hervorgehoben werden muß dabei, daß sich derartige Überwiegensformen *fast ausnahmslos* in der Richtung des „*Laevokardiogramms*" entwickelten.

Recht häufig zeigt das Elektrokardiogramm des traumatisch chronisch geschädigten Kaninchenherzens aber auch, und zwar meist zusammen mit mehr minder stark ausgeprägten Veränderungen der Kammeranfangsschwankung solche der Kammerendphase. Nicht selten beherrschen indes letztere das elektrokardiographische Bild und lassen, jedenfalls vorübergehend, oft ganz ausgesprochen jene Formtypen zutage treten, die sowohl klinisch wie experimentell als elektrokardiographisches Äquivalent des in die Narbe übergehenden Herzinfarktes beobachtet sind.

Demgegenüber treten dann überraschenderweise postkommotionelle *Leitungsstörungen* als Dauererfolge an Häufigkeit sehr zurück. Ganz besonders auffallend ist dabei noch, daß sich unter diesen solche atrio-ventrikulären Sitzes nicht ein einziges Mal fanden, vielmehr nur solche nach Art des Schenkel- bzw. Verzweigungsblockes.

Ebenso selten fanden sich *heterotope Rhythmusstörungen* als chronische Folge stumpfer Brusttraumen. Dabei waren diese zudem beim einzelnen Tier stets nur vorübergehend und leichteren Grades, insofern, als es sich bloß um zeitweilig vorhandene Bigeminien oder gar nur ab und zu in den Normalrhythmus eingeschaltete ventrikuläre Extraschläge handelte. Elektrokardiographisch unterscheidet sich also in dieser Hinsicht der postkommotionelle Herz*dauerschaden* jedenfalls im Experiment grundsätzlich von dem *akuten* kommotionellen Zustandsbild. Rhythmusstörungen anderer Art, insbesondere Vorhofflimmern, fand sich posttraumatisch unter den vorliegenden Dauerbeobachtungen überhaupt keinmal.

Bezüglich der zeitlichen Entwicklung dieser elektrokardiographischen postkommotionellen Dauerveränderungen ergab sich als wichtig folgendes: Im allgemeinen vollziehen sich die Formänderungen mit einer gewissen Stetigkeit progredient innerhalb von 4—5 Wochen und bleiben dann gewöhnlich relativ stabil. Nicht selten aber werden auch die Formabweichungen nach einiger Zeit an sich zwar weniger auffällig. Eine restlose Rückbildung erfolgte jedoch in solchen Fällen nie, wenn ausgesprochenere Veränderungen überhaupt erst eine Weile bestanden hatten. Vielmehr bleiben dann stets gewisse kleine Formabweichungen bestehen, namentlich am Zwischenstück zwischen R und T — ganz analog etwa der aus der Klinik geläufigen teilweisen (!) Rückbildung des elektrokardiographischen Bildes zur Norm beim Übergang selbst großer Herzinfarkte in die Aneurysmaschwiele. Ausdrücklich hervorgehoben sei in diesem Zusammenhang jedoch, daß sich einigemal anfänglich verhältnismäßig geringfügige Formabweichungen des Elektrokardiogramms dann doch noch nach 6—10 Wochen zu schwer pathologischen Bildern entwickelten.

Begleitet werden diese elektrokardiographischen postkommotionellen Dauerveränderungen so gut wie immer von einer chronischen Herzvergrößerung. Im allgemeinen ist auch diese um so stärker, je schwerer die akute Einwirkung des stumpfen Brusttraumas war; sie fehlte, wenn, wie dies z. B. in 8 Versuchen der

Fall war, eine akute traumatische Herzdilatation nicht vorangegangen war. Andrerseits muß ergänzend auf folgendes ausdrücklich hingewiesen werden: Diese in den Kurven der Abb. 9 zusammengefaßten und durch Mittelbildung aus einem größeren Material hergleiteten Regeln charakterisieren wohl das allgemeine Verhalten zutreffend. Die Streuungsbreite der zugrunde liegenden Werte ist jedoch nicht unerheblich. Die Durchsicht der Einzelversuche läßt dabei aber trotzdem noch folgende Tatsache klar zutage treten: Zwar entwickelte sich mehrfach trotz eines elektrokardiographisch und röntgenologisch schweren akuten kommotionellen Effektes nur eine verhältnismäßig geringe oder überhaupt keine sichere chronische Dilatation; das Umgekehrte wurde jedoch *niemals* beobachtet, d. h. das Vorkommen einer erheblicheren Dauervergrößerung (z. B. um 20%) des Herzens nach einer geringfügigen oder fehlenden akuten traumatischen Dilatation.

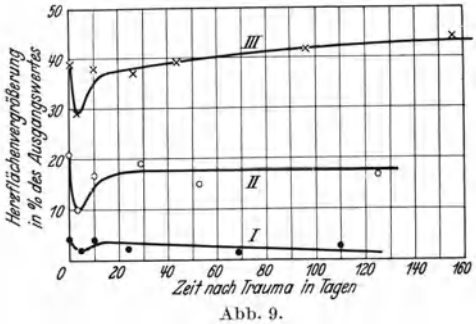


Abb. 9.

Die zeitliche Entwicklung der traumatisch chronischen Herzvergrößerung läßt an Hand der Abb. 9 ebenfalls trotz der im einzelnen bestehenden Variabilität doch gewisse Gesetzlichkeiten erkennen. So scheint neben der Größe der akuten traumatischen Herzdilatation das Ausmaß der *Rückbildung* derselben während der *ersten Tage* nach dem Trauma von wesentlicher prognostischer Bedeutung für den weiteren Verlauf. Jedenfalls war in allen Beobachtungen, in denen eine Rückbildung während dieser Zeit nicht erfolgte, oder statt ihrer gar die Herzgröße schon zunahm, der Verlauf ein rasch tödlicher, oft mit ganz enormer Dilatation (bis um 90%). Umgekehrt zeigten die Tiere, bei denen innerhalb der ersten Tage eine völlige Rückkehr der Herzgröße zum Ausgangswert eintrat, auch weiterhin eine gute Prognose und meist nur eine geringfügige oder oft auch gar keine Dauerdilatation. Als Regel ergab sich weiterhin, daß entsprechend dem oben geschilderten Verhalten des Elektrokardiogramms 3—5 Wochen nach dem Trauma auch bezüglich der Herzdilatation ein gewisser stationärer Zustand erreicht war, von dem aus eine weitere Zunahme nur langsam und meist nur in den schwereren Fällen erfolgte.

	Bereich der akuten Herzflächenvergrößerung in % des Ausgangswertes	Durchschnitt der akuten Herzflächenvergrößerung in % des Ausgangswertes	Anzahl der Beobachtungen
Gruppe I . . .	2—10	4	16
Gruppe II . .	10—30	21	14
Gruppe III .	über 30	39	12

Anschließend sei noch auf eine weitere Besonderheit bzw. immer wieder beobachtete Regel hingewiesen. Wie oben ausgeführt, zeigt das Elektrokardiogramm des postkommotionellen Dauerschadens ausgesprochen die Neigung zum Lävokardiogramm als Ausdruck eines funktionellen „*Links-Überwiegens*"; das Röntgenbild *dementsprechend* in gleicher Einheitlichkeit eine ganz bevorzugte Erweiterung nach rechts, als Ausdruck eines funktionellen „*Rechts-Versagens*".

Diesen postkommotionellen chronischen Funktionsstörungen des Herzens entsprechen meist auch mehr minder schwere *anatomische* Myokardveränderungen

und zwar in deutlicher Beziehung zur Schwere der elektrokardiographischen und röntgenologischen Befunde. Ihrer Art nach handelt es sich dabei grundsätzlich um *umschriebene* bindegewebige *Narben* im Myokard, der Größe nach wechselnd zwischen kleinsten, punktförmigen Herdchen bis zu großen Wandaneurysmen. Seiner Schwere nach wechselt das Bild des experimentellen anatomischen kommotionellen Herzdauerschadens außerdem zwischen einigen wenigen funktionell wohl belanglosen Herdchen und singulären, enger umschriebenen Aneurysmen einerseits und der diffusen Durchsetzung bzw. Ersetzung ausgedehnter und funktionell wichtigster Herzteile durch Narbengewebe andererseits. Namentlich letztere Form des postkommotionellen Herzschadens (Abb. 10) stellt, besonders wenn es wie in 9 Beobachtungen zur Bildung multipler, oft nur papierdünner Aneurysmen gekommen ist, einen recht charakteristischen und eindrucksvollen Befund dar: Er ist wohl nur vergleichbar den Folgen größerer Herzmuskelinfarzierungen durch Ausschaltung ausgedehnter Coronarbezirke. Tatsächlich gleicht auch histologisch das Bild im Endstadium wie in seiner Entwicklung dem einer Myokardschwiele aus einem Herzinfarkt (Abb. 10).

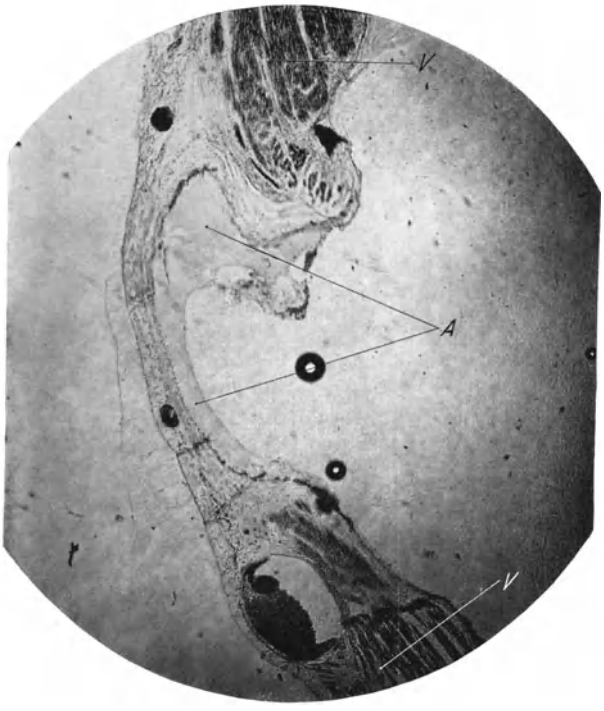


Abb. 10. Etwa linsengroßes Aneurysma (*A*) (unter mehreren gleich großen) in der auch sonst zum Teil schwielig veränderten Vorderwand des rechten Ventrikels (*V*). (124 Tage nach Trauma.)

Dem entspricht dann nur, wenn außer und in Zusammenhang mit diesen Myokardveränderungen sich auch häufiger solche am *Perikard* fanden, und zwar in Form schwartiger und evtl. sehr erheblicher Auflagerungen. Verhältnismäßig oft hatten diese zu teils mehr strangförmigen, teils aber auch ziemlich breiten, ja flächigen und sehr derben Verlötungen der Vorderwand des Herzens mit dem Sternum geführt. In dieser Form stellen sie jedenfalls eine zwar nicht sehr häufige, aber ebenfalls recht charakteristische Art postkommotioneller Spätfolgen dar. Besonders hervorgehoben sei, daß sich Anhaltspunkte für eine infektiöse Entstehung dieser Perikardbefunde insbesondere auch bei der histologischen Untersuchung *nicht* ergaben.

Von allen den genannten Veränderungen am stärksten betroffen erwies sich so gut wie regelmäßig, oft ganz allein, die *Vorderwand* des *rechten Ventrikels*. An zweiter Stelle folgt das Ventrikelseptum, und zwar besonders auffällig betroffen durch größere Aneurysmen im unteren, spitzennahen Drittel. Die

Lokalisation der chronischen posttraumatischen Herzbefunde gleicht danach durchaus der der oben beschriebenen *akuten* kommotionellen morphologischen Veränderungen.

Als Begleitbefund ergab sich bei fast allen schwereren kommotionellen Herzdauerschäden eine oft außerordentlich hochgradige *Stauungsleber* und in mehreren Fällen ein erhebliches peritoneales und perikardiales *Transsudat*. Auch pathologisch-anatomisch entspricht also das Bild des postkommotionellen Herzdauerschadens im Experiment im allgemeinen dem einer alleinigen oder jedenfalls ganz überwiegenden Insuffizienz des *rechten* Herzens.

Auch für Schwere und Form des anatomischen traumatischen Herzdauerschadens erweisen sich als maßgeblich Stärke und Art der akuten kommotionellen Herzfunktionsstörung. In diesem Sinne ergibt sich besonders die wichtige Tatsache, daß bei den im ganzen an 21 Tieren beobachteten postkommotionellen Herzaneurysmen 16mal, d. h. in rund 75% der akute kommotionelle Effekt in ausgeprägten und schweren „spezifischen" Veränderungen der Herzstromkurve nach Art der „Coronar"-Elektrokardiogramme bestanden hatte. Die schon oben geäußerte Auffassung, daß es sich bei diesen akuten kommotionellen Abwandlungen des Elektrokardiogramme um den Ausdruck ganz besonderer und ganz besonders schwerer Herzfunktionsstörungen handelt, findet damit eine neue Bestätigung.

Die zeitliche Entwicklung dieser regressiven Myokardveränderungen geschieht überraschend schnell; denn mehrfach fanden sich schon 10 Tage nach Einwirkung des Traumas deutliche bindegewebige Narben, während allerdings histologisch der Gewebsumbau auch nach Monaten nicht immer beendet zu sein scheint. Als grundsätzlich wichtig folgt jedenfalls in dieser Beziehung, daß offenbar das Schicksal der (besonders) geschädigten Herzabschnitte — sei es in der Richtung zur Parenchymnekrose, sei es in der Richtung einer wenigstens morphologischen Erholung — sich verhältnismäßig rasch entscheidet.

Hinzugefügt und hervorgehoben sei noch folgendes: Wie schon betont, ist makroskopisch der traumatische Herzdauerschaden gekennzeichnet durch einen ausgesprochen *herdförmigen* Charakter. Dies gilt indes auch histologisch. Außerhalb der bindegewebig-narbig veränderten oder im Umbau begriffenen Abschnitte zeigte sich der Herzmuskel von etwa normaler Struktur und von normaler Färbbarkeit seiner Kerne. Das gleiche Ergebnis hatte aber auch die histologische Untersuchung von Herzen, welche trotz schwerer elektrokardiographischer und röntgenologischer postkommotioneller Dauerbefunde makroskopisch keinerlei krankhafte Myokardveränderungen erkennen ließen. Es muß also einerseits eine herdförmige Natur für den traumatischen Herzdauerschaden in anatomischer Hinsicht als charakteristisch angesehen werden. Andererseits rechtfertigt aber auch hier das Fehlen histologisch faßbarer Myokardveränderungen keineswegs zur Annahme eines auch funktionell vollwertigen Herzens. Dies um so weniger, als sogar mehrfach der *Tod* der Versuchstiere einige Zeit nach dem Trauma erfolgte, sich aber autoptisch am Herzen (außer einer meist allerdings auffälligen Größe und Rechtsdilatation) anatomisch nichts Pathologisches ergab, während Elektrokardiogramm, Röntgenbild und das Fehlen einer anderen Todesursache die Diagnose des Herztodes sicherten.

Abschließend sei noch Folgendes kurz erwähnt: Mit Rücksicht auf die Besonderheiten in Art und Stärke der *akuten* kommotionellen Reaktion

sensibilisierter Kaninchen durchgeführte Vergleichsuntersuchungen ergaben jedoch keinerlei Besonderheiten bezüglich der *chronischen* postkommotionellen Folgen; letztere entsprachen vielmehr nur in ihrer Schwere der ja meist besonderen Stärke der vorangegangenen akuten Erscheinungen.

3. Patho-Physiologie der experimentellen Commotio cordis und ihrer Folgen.

Die experimentelle Commotio cordis als einheitlicher Ausdruck einer unmittelbaren Traumaeinwirkung auf das Herz selbst. Vor dem Versuch, die Ergebnisse der beschriebenen experimentellen Untersuchungen für die *Klinik* der *menschlichen* Unfallpathologie auszuwerten, ist es notwendig, die gefundenen Tatsachen zunächst von *allgemeineren* patho-physiologischen Gesichtspunkten zu überprüfen mit dem Ziel, die beobachteten, zum Teil so verschiedenartigen Erscheinungen, wenn möglich, einer *einheitlichen* Erklärung zugänglich zu machen und darüber hinaus in bekannte und geläufigere pathologische Vorgänge einzugliedern.

In diesem Sinne stellen sich, gerade auch im Hinblick auf die Klinik als *grundsätzlich* zunächst die folgenden beiden, im Verlauf der bisherigen Darstellung zum Teil schon mehrfach gestreiften Fragen:

1. Sind die verschiedenartigen am Herzen und am Kreislauf nach Einwirkung stumpfer Brusttraumen erhobenen Befunde genetisch einander *neben*zuordnen nach Art von Vorgängen, die über das Zentralnervensystem *reflexähnlich* auf einen peripheren Reiz hin *sekundär* miteinander zu einem in gewissem Grade einheitlichen Symptomenkomplex gekoppelt werden? Oder müssen vielmehr die an der Kreislaufperipherie auftretenden Störungen einer durch das Brustwandtrauma *zunächst* nur am zentralen Motor erzeugten Funktionsbeeinträchtigung als *Folge*, und zwar *rein dynamisch* und *ohne* Vermittlung nervöser Mechanismen *unter*geordnet werden im Sinne eines *primär* einheitlichen Geschehens?

2. Wenn letzteres der Fall, handelt es sich dann um eine *unmittelbar* durch die Gewalteinwirkung auf die Brustwand bedingte Beeinflussung bzw. Schädigung des Herzens *selbst* im *engsten* Sinne einer *wirklichen „Commotio cordis"*? Oder liegt ein erst *mittelbar*, d. h. auf *nervös-reflektorischem* Wege auf das Herz zur Auswirkung kommender Einfluß der Brustwandtraumen vor, also ein immerhin *am Herzen* wesentlich *reflektorisches* Geschehen etwa im Sinne der zur Zeit herrschenden Lehre von der Commotio cordis?

Zur Beantwortung der ersten Frage ergeben die mitgeteilten Untersuchungen folgende Unterlagen:

a) Das Ausmaß und der zeitliche Ablauf des traumatisch bedingten Abfalles des arteriellen Drucks erweist sich bis ins Einzelne engstens gebunden an die Schwere und den zeitlichen Verlauf der im Elektrokardiogramm sich spiegelnden *Herzfunktions*störungen. Ein solches Verhalten ist als Folge eines reflexähnlichen Vorganges aber kaum deutbar. Denn ein solcher müßte ja auf einen (peripheren) Reiz hin auf dem Wege über das Zentralnervensystem nicht nur Kreislaufperipherie und Kreislauf-Zentralorgan *generell* gleichartig im Sinne einer schweren Störung der gesamten Zirkulation umstellen. Er müßte darüber hinaus auch zugleich den arteriellen Druck an die nachgewiesenen ganz *speziellen* Störungen im Ablauf der Erregungs- und Kontraktionsprozesse im Herzen binden. Ein solcher nervöser Koppelungsmechanismus wäre seiner Struktur

nach ganz neuartig und widerspräche zudem allen den Kenntnissen, die gerade in letzter Zeit über die Ökonomie der Kreislaufregulationsmechanismen und die gerade *störungsausgleichende* Wirkungsweise des „pressoreceptorischen Systems" (Rein, Koch) erarbeitet sind. Zudem konnte ja durch mehrfache gesonderte Versuche nachgewiesen werden, daß die *Ausschaltung* der „Blutdruckzügler", d. h. *aller* bisher bekannten Kreislaufperipherie und Kreislaufzentralorgan regulatorisch miteinander verknüpfenden Nerven das kommotionelle Verhalten von Elektrokardiogramm und arteriellen Druck in ihrer engen Bindung in *keiner* Weise beeinflußt. Die in diesen Versuchen im Gegenteil zutage getretene relativ noch *stärkere* traumatische Blutdrucksenkung weist vielmehr gerade auf die entscheidende Bedeutung der kommotionellen Funktionsminderung des druckerzeugenden Motors hin. Dieser vermag eben unter der Einwirkung der Brustwandtraumen nur noch einen gewissen, und zwar niedrigen Druck aufrechtzuerhalten bzw. aufzubringen, *trotzdem* (durch den Wegfall der Blutdruckzügler) der Tonus des Vasomotorensystems von vornherein *höher* eingestellt ist.

b) Auch der kommotionelle *Anstieg* des *venösen* Drucks läßt keine andere Deutung zu als die einer *primär kardialen* Natur der Zirkulationsstörungen nach stumpfen Brustwandtraumen. Denn jeder „reflektorisch" auf dem Wege über die Vasomotoren ausgelöste Abfall des arteriellen Drucks führt zu einem *Absinken* des venösen Drucks. Demgegenüber bedingt in dynamisch leicht verständlicher und experimentell erwiesener Art jede Störung der Leistung des Pumpmotors einerseits eine verminderte Füllung des arteriellen Systems, d. h. (evtl. *trotz* des Eingreifens gegenregulatorischer nervöser Reflexmechanismen!) einen Abfall des arteriellen Drucks, andererseits eine ungenügende Entleerung der venösen Strombahn, d. h. eine „Stauung" und damit eine Druckerhöhung im venösen Gebiete. Darüber hinaus wird bei einer primär kardialen Natur der an der Peripherie auftretenden kommotionellen Zirkulationsstörungen die Tatsache selbstverständlich, daß sich das Ausmaß der Störung der Förderleistung des Pumpmotors stromaufwärts und stromabwärts vom Herzen am Verhalten der Drucke gemessen *„gegensinnig"* auswirken muß. Ein Verhalten, das, wie auf S. 18 (Tabelle 4 und 4a) belegt, postkommotionell tatsächlich besteht und als Ausdruck irgendwelcher Reflexmechanismen jedenfalls nicht deutbar ist. Schlechterdings unverständlich sind anders auch die aufgefundenen eindeutigen Besonderheiten im Verhalten des venösen Drucks je nach der *Art* der im Elektrokardiogramm sich spiegelnden Herzfunktionsstörungen. Wie auf S. 27 schon im einzelnen ausgeführt, sind sie dagegen ohne weiteres *kardiodynamisch* ableitbar aus der jeweils vorwiegenden oder vorherrschenden Herzfunktionsstörung.

c) Ebenso ordnet sich in voller Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen des Experimentes und der Klinik die Tatsache der *„akuten traumatischen Herzdilatation"* der Auffassung einer kardialen Genese der posttraumatischen Zirkulationsstörungen ein. Sie ist in Gestalt einer „Schwäche-Dilatation" eben nur der sichtbare Ausdruck der zugrunde liegenden kommotionellen *Herzinsuffizienz*. Daß eine andere Auffassung nicht möglich ist, beweisen zudem, wie auf S. 30 ausführlicher dargetan und zahlenmäßig belegt, die kardiodynamisch ohne weiteres durchsichtigen Beziehungen zwischen Ausmaß derselben und den anderen akuten traumatischen Störungen, sowohl im arteriellen wie im venösen System.

d) Schließlich belegt der autoptisch regelmäßig (sofern keine wesentlichen Blutungen aus Nebenverletzungen erfolgt waren) erhobene Befund einer oft ganz gewaltigen Blutanschoppung in der Leber *auch anatomisch* die kardiale Genese der durch stumpfe Brustwandtraumen ausgelösten Zirkulationsstörungen im Sinne einer *akuten Herzinsuffizienz*.

Nach alledem muß die erste eingangs gestellte Frage also dahin beantwortet werden: Die nach stumpfen Gewalteinwirkungen auf die Brustwand an der Kreislaufperipherie auftretenden Störungen sind die *rein kardiodynamisch* bedingte *Folge* eines durch das Trauma ausgelösten akuten *Herzversagens* und die Gesamtheit der kommotionellen Erscheinungen am Zirkulationsapparat insoweit *primär einheitlicher* Genese.

Es bleibt dabei aber immerhin im Sinne der oben gestellten zweiten Frage die Möglichkeit bestehen bzw. zu erörtern, ob die dem ganzen kommotionellen Erscheinungskomplex zugrunde liegende Herzfunktionsstörung ihrerseits nun als Ausdruck einer *eigentlichen* und *unmittelbaren* Schädigung des Herzens *selbst* aufzufassen ist oder ob es sich nicht, mehr der bisher geltenden Anschauung entsprechend, um einen zwar primär auf das Herz sich auswirkenden, aber an sich nur mittelbaren, d. h. reflexartigen Vorgang handelt. Für einen solchen „Herzreflex" kommen dann grundsätzlich noch zwei verschiedene Bahnen in Betracht, nämlich einmal von in der Körperoberfläche gelegenen, also *peripheren*, sodann von im Körperinneren gelegenen, also *visceralen* Receptoren aus.

Gegen einen solchen Reflexvorgang etwa von der Körperoberfläche aus spricht nun schon ganz allgemein und in hohem Maße der Nachweis der *entscheidenden* Bedeutung des Traumaeinwirkungsortes. Denn der Umstand, daß sich die typischen kommotionellen Effekte nur von *herznahen* Brustwandpartien leicht und regelmäßig auslösen lassen, würde zu einer ganz unwahrscheinlichen und mangels irgendwelcher Unterlagen völlig willkürlichen Annahme nötigen, daß nämlich die adäquaten Receptoren des vorausgesetzten Herzreflexes sich nur in der herznahen Körperperipherie fänden. Eine solche Hilfshypothese wird zudem vollends unhaltbar gegenüber der Tatsache, daß sogar im Bereich der herznahen Thoraxpartien noch ausgesprochene Unterschiede bestehen in bezug auf die Leichtigkeit der Auslösung der charakteristischen kommotionellen Effekte. Denn je mehr sich dem *anatomischen Situs* zufolge die Gewalteinwirkung unmittelbar und unabgeschwächt durch das puffernde Lungengewebe auf das Herz selbst übertragen kann, um so leichter und ausgeprägter tritt der typische Effekt unter sonst gleichen Bedingungen ein. Darüber hinaus weisen noch insbesondere die eindeutigen und ganz speziellen Beziehungen zwischen Art des Traumaeffektes und Traumaeinwirkungsort (vgl. S. 23, Tabelle 2 und S. 34, Tabelle 11a) nachdrücklichst auf eine direkte kommotionelle Beeinflussung des Herzens selbst bzw. in diesem gelegener Receptoren hin. Die zur Erzeugung bestimmter elektrokardiographischer Traumaeffekte aufgefundenen, ziemlich eng umschriebenen Prädilektionsstellen im Bereich der überhaupt herzwirksamen Brustwandabschnitte sind durch die anatomischen Lagebeziehungen, welche eine direkte Fortpflanzung der Gewalt auf die nach dem Elektrokardiogramm jeweils speziell betroffenen Herzabschnitte gestatten bzw. begünstigen, ohne weiteres zureichend erklärt; aus irgendwelchen von der Körperoberfläche ausgehenden reflexartigen Vorgängen sind sie dagegen schlechterdings nicht ableitbar.

Ganz im gleichen Sinne zu werten ist die nachgewiesene Bedeutung der *Art* der Gewalteinwirkung. Denn ganz allgemein haben sich jene Traumen als besonders herzwirksam ergeben, die ihrer Form nach geeignet sind, die ihnen innewohnende Wucht in Gestalt einer „*Erschütterungswelle*" (DIETRICH) auf das *Herz selbst* wirksam zu übertragen. Analog den Gesetzen, wie sie für die Perkussion unter den im Thorax obwaltenden physikalischen Bedingungen klargestellt sind (GEIGEL, EDENS), werden auf die Brustwand auftreffende Gewalten sich um so wirksamer auf das darunter liegende Herzorgan fortpflanzen, je kleiner ihre Übertragungsfläche und je kürzer ihre Übertragungszeit, d. h. je *schlagartiger* das Trauma unter sonst gleichen Bedingungen erfolgt (vgl. hierzu auch S. 85).

Aber auch die Annahme einer indirekten Wirkung der Brustwandtraumen auf das Herz nach Art eines *viscero-visceralen* Reflexes ist völlig unhaltbar. Zunächst ist auch ein solcher ganz allgemein schon angesichts der *Mannigfaltigkeit* der dem Elektrokardiogramm zufolge im Herzen kommotionell zur Auslösung kommenden Funktionsstörungen ganz unwahrscheinlich, da ein Reflex mit derartig variablem Effekt wohl ein physiologisches Novum wäre. Ebenso ist bisher nichts von einer Möglichkeit bekannt, auf irgend einem nervösen Wege die Erregungs- und Kontraktionsabläufe im eigentlichen Myokard derartig zu beeinflussen, wie dies nach den verschiedenartigen „einfachen" und „spezifischen" Atypien der nomotopen Kammerkomplexe kommotionell tatsächlich der Fall ist. Dementsprechend ließ denn auch die direkte Nachprüfung des zur Erklärung immer wieder herangezogenen GOLTZschen „Klopfversuches" irgendwelche der so charakteristischen und von herznahen Brustwandabschnitten so leicht auslösbaren kommotionellen Effekte völlig vermissen. In vollster Übereinstimmung damit erwies sich auch die doppelseitige Vagusausschaltung *ohne jeden* Einfluß auf Ausmaß, Ablauf und Art der kommotionellen Erscheinungen. Auch eine mechanische Erregung der „*Aortennerven*" im Anfangsteil und Bogen der Aorta durch den Traumareiz kommt ebensowenig in Betracht als Erklärungsprinzip der Commotio cordis. Einmal erweisen sich gerade die Traumen um so wirksamer, je mehr spitzenwärts, d. h. je ferner vom Receptorenfeld des Depressor sie erfolgen. Vor allem aber ließ auch die doppelseitige Durchschneidung des Aortennerven nicht die geringste Änderung im kommotionellen Verhalten der Tiere erkennen.

Schließlich ist auch die Tatsache, daß nach dem Elektrokardiogramm, nach dem Röntgenbild und nach dem Verhalten der Kreislaufperipherie ganz vorwiegend das *rechte* Herz kommotionell in seiner Funktion beeinträchtigt zu werden pflegt, als Folge irgendwelcher reflektorischen Beeinflussung einfach nicht deutbar, dagegen aus dem anatomischen Situs unter der Annahme einer *direkten* Einwirkung der Gewalt ohne weiteres verständlich. In vollster Übereinstimmung damit steht dann, daß auch pathologisch-anatomische kommotionelle Veränderungen sich bei weitem am häufigsten und fast immer am stärksten am rechten Herzen fanden, und zwar besonders in der der Brustwand unmittelbar anliegenden Vorderwand des rechten Ventrikels und Vorhofes.

Die erhobenen Befunde sind demnach *eindeutig* und lassen in ihrer Gesamtheit nur *eine* Auffassung zu: *Der ganze Symptomenkomplex der nach stumpfen Brusttraumen auftretenden Herz- und Kreislaufstörungen ist in allen wesentlichen Erscheinungen die Folge einer durch die Gewalteinwirkung bedingten unmittelbaren*

Beeinträchtigung des Herzens selbst. Die aufgefundenen Tatsachen sind dagegen *unvereinbar* mit der bisher fast allgemein anerkannten, tatsächlich jedoch nie näher präzisierten oder ausreichend begründeten Lehre einer *primär-reflektorischen*, also *„shock"-artigen* Natur des akuten Kreislaufversagens nach stumpfen Brustverletzungen. Die *Möglichkeit* gewisser *modifizierender* nervös-reflektorischer Einflüsse auf den eigentlichen *kardiogenen* Erscheinungskomplex soll nicht bestritten werden; sie bedürfte vorerst aber noch einer experimentellen Bestätigung und ist nach allem wahrscheinlich nur von untergeordneter Bedeutung.

Die Patho-Physiologie der eigentlichen kommotionellen Herzfunktionsstörung. Offen bleibt jetzt noch die Frage, ob allen den so mannigfaltigen und in ihrer feineren Pathogenese verschiedenartigen und verschiedenwertigen kommotionellen Störungen im Herzen *selbst* nun ein *einheitliches* Geschehen zugrunde liegt und welcher Art etwa.

In diesem Sinne hat vor allem RIEDINGER in Zusammenhang und in Ergänzung der Theorie eines auf dem Wege über den Vagus wirksam werdenden reflektorischen Traumaeinflusses auch eine direkte mechanische Reizung von *im* Herzen gelegenen Vagus*endigungen* angenommen, bzw. als wesentliches Moment erörtert. Abgesehen davon, daß ein positiver experimenteller Beweis für dies Argument bisher nicht erbracht wurde, ist ein solcher Erklärungsversuch auch sonst durchaus abzulehnen. Zunächst spricht der Ausfall der mitgeteilten Versuche an atropinisierten Kaninchen trotz der solchen pharmakologischen „Ausschaltungen" immerhin anhaftenden Fehlermöglichkeiten doch schon sehr gegen eine wesentliche Beteiligung im Herzen gelegener Vagusenden an dem Zustandekommen der beobachteten Erscheinungen. Zudem läßt gerade das posttraumatische Elektrokardiogramm die Merkmale vermissen, welche auf Grund vielfältiger experimenteller und klinischer Erfahrung als Ausdruck eines erhöhten Vaguseinflusses gelten: Statt der dann doch wenigstens öfter zu erwartenden Verkleinerung von P und T findet sich im Gegenteil, soweit nicht gröbere elektrokardiographische Veränderungen anderer Art das Bild beherrschen, im allgemeinen eher eine Vergrößerung dieser beiden Zacken. Von entscheidender Bedeutung ist aber folgendes: Nach den Untersuchungen der letzten Jahre dürfen die Vorstellungen, die auf Grund der Befunde am Kaltblüterherzen bezüglich des Vaguseinflusses auf die Herz*kammern* gewonnen sind, *grundsätzlich nicht mehr* auf das Warmblüterherz übertragen werden. So konnte von DRURY, von ROTHBERGER und SCHERF klargestellt werden, daß dem Vagus tatsächlich und entgegen den bisherigen, in Wirklichkeit aber nur durch methodische Unzulänglichkeiten bedingten Anschauungen *keinerlei* Einfluß auf die Kontraktilität des Warmblüterherzens zukommt. Die Beobachtungen von CULLIS und TRIBE, von VAN EGMOND, von ROTHBERGER und WINTERBERG haben ferner sogar erwiesen, daß auch die meist noch angenommene starke Wirkungsmöglichkeit des Vagus auf die Reizbildung im Säugetierventrikel *nicht* besteht. Ebenso haben die neueren Untersuchungen nach ROTHBERGER „vorläufig keinen genügenden Anhaltspunkt, um an eine Vaguswirkung auf die TAWARA-Schenkel zu glauben" ergeben. Auf Grund dieser mit zureichender Methodik vorgenommenen Untersuchungen muß daher die Möglichkeit eines direkten Einflusses des Vagus auf die Ventrikel des Warmblüters abgelehnt werden; und zwar um so mehr, als nach CULLIS und TRIBE anzunehmen ist, daß

es auch anatomisch (!) in den Kammern des Warmblüters überhaupt keine Vagusendigungen gibt.

Mit diesen Feststellungen schaltet aber die Reizung von Vagusenden im Herzen durch das Trauma als Erklärungsmöglichkeit gerade für einen großen und charakteristischen Teil der gemachten Beobachtungen vollkommen aus. Für die oft schweren intraventrikulären Leitungsstörungen, für die hochgradigen Steigerungen der heterotopen Reizbildung in den Ventrikeln und schließlich für die im Absinken des arteriellen Druckes eindeutig sich dokumentierende Herabsetzung der Kontraktilität des Herzmuskels.

Sehr viel naheliegender und an Hand der autoptischen Befunde aussichtsreich erscheint dagegen zunächst der Versuch, die beobachteten kommotionellen Herzfunktionsstörungen mit den *anatomischen* Befunden in Zusammenhang zu bringen. Die häufigen Herdblutungen im Verlauf des spezifischen Systems würden als Folge der Brustwandtraumen atrio-ventrikuläre und intraventrikuläre Leitungsstörungen erwarten lassen. Der nicht seltene Befund von kleinen Blutungen in der Vorhofmuskulatur könnte die beobachteten Störungen der nomotopen Reizbildung und vielleicht auch das traumatische Vorhofflimmern „erklären". Die nicht selten etwas erheblicheren und dichter stehenden Blutungen in die Ventrikelmuskulatur würden immerhin eine gewisse Begründung für die Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Kammermyokards geben. *Als wesentliches oder gar alleiniges Erklärungsprinzip derselben kommen solche anatomischen Herzschädigungen indes nicht in Betracht.* Zunächst schon deshalb nicht, weil als Folge anatomischer Schädigungen gerade eines der am meisten charakteristischen Merkmale der Commotio cordis völlig unverständlich bleibt, nämlich ihre in der Regel sehr weitgehende und in verhältnismäßig kurzer Zeit erfolgende Rückbildung. So muß z. B. bezüglich der traumatischen Leitungsstörungen mit ROTHBERGER angenommen werden, daß „subendokardiale Blutungen nur für diejenigen Fälle von vorübergehendem (oder wechselnden) Block (und intraventrikulären Leitungsstörungen (d. Verf.) ursächlich in Frage kommen, wo die Leitungsstörungen einige Zeit, mindestens einige Tage bestanden". Nicht verständlich bleibt auch, wie und warum sich eine durch Blutungen in die Ventrikelmuskulatur bedingte Herabsetzung der Kontraktilität derselben in so kurzer Zeit zurückbilden könnte, obgleich ja doch die Blutextravasate noch fortbestehen. Ebenso versagt die Erklärung der kommotionellen Herzfunktionsstörungen durch die Herdblutungen auch im Hinblick auf die zeitlichen Verhältnisse des *Eintretens* der Erscheinungen. Denn das Elektrokardiogramm beweist, daß diese stets *momentan* einsetzen und auch allermeist *sofort* in *ganzer* Stärke ausgeprägt sind, während Blutungsvorgänge sich demgegenüber doch nur allmählicher auswirken können.

Schließlich und vor allem aber wurden ja, wie oben im einzelnen belegt, schwerste und langanhaltende, selbst tödliche traumatische Herzfunktionsstörungen *mehrfach* beobachtet, ohne daß sich am Herzen makroskopisch oder mikroskopisch der *geringste* pathologische Befund ergab! Die letzte Ursache der kommotionellen Herzsymptome muß daher *unabhängig* von den zwar wohl nicht ganz belanglosen evtl. *anatomischen* Schädigungen in andersgearteten, nämlich *funktionellen* Störungen als Folge der am Herzen selbst sich auswirkenden stumpfen Brustwandtraumen gegeben sein.

Einen ersten und wichtigen Hinweis in dieser Richtung geben nun jene eigentümlichen und kommotionell so häufig beobachteten Formen des Kammerelektrokardiogramms der mit A, B und C bezeichneten „spezifischen" Typen in ihren charakteristischen Ablauffolgen. Von diesen sind die Gruppen A und B in ihrer kennzeichnenden monophasischen Gestalt als Ausdruck plötzlicher Funktions*ausschaltung* größerer Herzmuskelpartien speziell des Spitzengebietes und des linken Ventrikels bekannt (EPPINGER und ROTHBERGER, SAMOJLOFF, BODEN und NEUKIRCH, CLERC und STIEFFEL, LEWIS, SMITH, PARADE und STEPP). Als Ursache einer solchen akuten Funktionsausschaltung größerer Herzpartien kommen unter den in den Versuchen gegebenen Bedingungen vor allem wohl plötzliche und erhebliche *Durchblutungsstörungen* in bestimmten Teilen des Coronarsystems in Frage. Zudem haben ausgedehnte tierexperimentelle Erfahrungen verschiedener Art und einwandfreie klinische Beobachtungen (PARDEE, FRANCK, DRESSLER, SCHLOMKA) derartige charakteristische Formen von Kammerkomplexen als bis zu einem gewissen Grad typische Folge akuter Durchblutungsstörungen in bestimmten Teilen des Coronarsystems erwiesen.

Mit Rücksicht auf die so charakteristisch reversible Natur und den zeitlichen Ablauf gerade auch dieser „spezifischen" kommotionellen Effekte kann es sich aber nur um grundsätzlich *vorübergehende* Durchblutungsstörungen handeln, und für solche kommen hier nur zwei Möglichkeiten in Betracht: *Luftembolien* oder *Spasmen*.

Daß erstere nach stumpfen Gewalteinwirkungen auf die Brust auf dem Wege eines interstitiellen Lungenemphysems vorkommen und auch in die Coronargefäße eingeschwemmt werden können, ist durch die Feststellungen von SCHMIDT erwiesen. Dieser konnte nämlich unter 45 zur Obduktion gekommenen menschlichen Leichen, bei denen die Sektion Anhaltspunkte für *schwere*, stumpfe Gewalteinwirkungen auf den Brustkorb ergeben hatte, in 22 Fällen Luft im Herzen oder in den peripheren Gefäßen und 8mal in den Coronararterien nachweisen. Auch im Tierversuch gelang es ihm *einmal*, bei einem Kaninchen durch zwei „kräftige Hammerschläge" gegen die Brust eine tödliche Coronarembolie von einem interstitiellen Lungenemphysem aus zu erzeugen. So wichtig diese Feststellungen sind, so wenig kommen sie als *generelle* Erklärungsmöglichkeit für die experimentell beobachteten Kreislaufstörungen nach stumpfen Brusttraumen in Frage. Denn zunächst fand sich in unseren Versuchen ein makroskopisch erkennbares interstitielles Lungen- oder Mediastinalemphysem an insgesamt über 100 obduzierten Tieren nur zweimal. Luftembolien in die Coronararterien, die nach den Angaben von SCHMIDT schon makroskopisch ganz besonders leicht zu erkennen sind, konnten jedoch trotz gerade stets besonders auf die Kranzgefäße gerichteter Aufmerksamkeit nie festgestellt werden. Insbesondere ergab sich auch in den zahlreichen Beobachtungen mit ausgedehnten traumatischen „anämischen Infarkten" des Herzens sensibilisierter Kaninchen nicht der geringste Hinweis auf eine zugrunde liegende Luftembolie. Aber selbst bei der Annahme kleinster, mikroskopischer und evtl. multipler Luftemboli, wie sie im Hinblick auf die ausgesprochene und schnelle Reversibilität der akuten kommotionellen Herzfunktionsstörungen vor allem in Betracht kämen, bleibt doch eine gerade *grundsätzlich* wichtige und durch die mitgeteilten Untersuchungen *gesicherte* Tatsache ganz unerklärt: Durch Anwendung selbst verhältnismäßig grober Traumen auf herzferne Brustwandpartien

gelang es nur sehr selten und nie in stärkerer Ausprägung elektrokardiographisch oder zirkulatorisch die Erscheinungen des typischen Effektes *herznaher* Brusttraumen, insbesondere auch nicht die „spezifischen" Veränderungen der Herzstromkurve nach Art der „Coronar-Elektrokardiogramme" zu erzeugen. Unverständlich bleibt ferner bei der Annahme von Luftembolien als *genereller* Ursache der beobachteten kommotionellen Erscheinungen die Bindung der Art der elektrokardiographischen Effekte an gewisse, doch recht eng umschriebene Traumaeinwirkungsorte im Bereich überhaupt geeigneter herznaher Brustwandabschnitte. Ganz besonders auffällig wäre dabei zudem der nachgewiesene Prädilektionsort gerade des unteren Sternums für die sog. „Coronareffekte". Denn hier trifft ja das Trauma auf lungenfreie Thoraxwandpartien, und gerade von diesen aus wäre daher ganz im Gegensatz zu den erhobenen Befunden am allerwenigsten die Möglichkeit zur Entstehung traumatisch-luftembolischer Coronardurchblutungsstörungen gegeben.

Schließlich spricht auch der praktisch immer *momentane* Eintritt der elektrokardiographischen Traumaeffekte gegen deren regelmäßige oder auch nur häufige Auslösung durch Embolien. Denn jedenfalls gibt SCHMIDT an, daß in seinem positiven Versuch erst „30 Minuten nach anfänglichem Wohlbefinden des Tieres" nach dem erlittenen Trauma „plötzlich krampfartige Erscheinungen" als Ausdruck der nunmehr erfolgten Luftembolie auftraten, etwas, was jedenfalls auch bei den zahlreichen überlebend gelassenen Tieren unserer Versuchsreihen nie beobachtet wurde.

Demnach kommen als Ursache für die in den „spezifischen" kommotionellen Veränderungen des Elektrokardiogramms sich äußernde akute Funktionsausschaltung umschriebener und ausgedehnterer Herzmuskelabschnitte vor allem traumatisch ausgelöste *Coronarspasmen* in Betracht. Mit der Annahme von solchen findet zugleich gerade auch die charakteristische und sonst so schwer verständliche Rückbildungstendenz der elektrokardiographischen Veränderungen und der mit ihnen parallel gehenden Beeinträchtigung der zirkulatorischen Leistung des Herzens eine ungezwungene Erklärung: Mit Aufhören des (in diesem Falle ja überhaupt nur momentan wirksamen) mechanischen Reizes klingt auch der Gefäßkrampf früher oder später *spontan* ab. Daß dann mit Wiederbeginn der normalen Zirkulation auch die Folgen der Durchblutungsstörung des Herzmuskels, sofern der Gefäßverschluß nicht über eine gewisse kritische Zeit hinaus gedauert hat, rasch und sehr weitgehend schwinden, ist allgemein von KISCH und für das Elektrokardiogramm speziell von H. KOHN erwiesen. Insbesondere konnte auch von KOHN mittels vorübergehender mechanischer Drosselung größerer Coronaräste der elektrokardiographische Effekt in typischer Form mehrfach am selben Tier reproduziert werden, in ganz der gleichen Weise wie in unseren Versuchen durch erneute Traumen nach Abklingen der Wirkung der vorangegangenen. Dafür, daß solche Vorkommnisse nicht nur unter den besonderen Bedingungen des Experimentes, sondern auch sonst eintreten, spricht z. B. folgende interessante klinische Beobachtung von HENCKEL: Bei einem Kranken kam es im Rahmen häufigerer Anfälle von Pulsbeschleunigung gelegentlich zu charakteristischen Ablauffolgen vom „Coronartyp" im Elektrokardiogramm. Speziell mit Rücksicht auf die begleitenden im ganzen anginösen Beschwerden und die passagere Natur der elektrokardiographischen Veränderungen einerseits und mangels anderer faßbarer Ursachen

andererseits nimmt HENCKEL daher wohl mit Recht Coronarspasmen als Ursache an.

In diesem Zusammenhang sind nun zweifellos von ganz besonderer Bedeutung die oben geschilderten auffälligen postkommotionellen autoptischen Befunde am Herzen sensibilisierter Kaninchen in Gestalt multipler *„anämischer Flecken"* oder größerer, durchaus *infarktähnlicher „anämischer Zonen"*. Denn durch diese Befunde sind schwerste Durchblutungsstörungen des Myokards für besondere Gruppen kommotioneller Effekte, wenn auch zunächst allerdings nur unter speziellen Bedingungen, *erwiesen*. Tatsächlich kommt jedoch diesen eigentümlichen ebenso wie auch den anderen oben beschriebenen wesentlichen und in gewissem Grade charakteristischen Besonderheiten im kommotionellen Verhalten serumvorbehandelter Kaninchen doch eine *allgemeine* Bedeutung zu. Denn es handelt sich dabei wohl nicht um eine durch die „Umstimmung" mittels artfremdem Serum etwa *grundsätzlich neu erzeugte* Reaktionsmöglichkeit des Myokards. Vielmehr liegt offenbar lediglich eine *quantitative* Steigerung gewisser, schon normalerweise zwar vorhandener, aber im allgemeinen nur untergeordneter, bzw. praktisch latenter Bereitschaften vor. Neben allgemeinbiologischen Gründen sprechen hierfür zunächst zwei bisher nicht erwähnte Befunde: Erstens konnte auch beim nichtsensibilisierten Kaninchen (bisher allerdings nur einmal) posttraumatisch die Bildung einer „anämischen Zone" im Myokard beobachtet werden, und zwar um einen kleinen Ventrikelwandriß herum. Lagen somit auch in diesem Falle besondere Bedingungen und vielleicht ein besonderer Reiz (der penetrierenden Verletzung) vor, grundsätzlich wichtig aber bleibt trotzdem der Umstand, daß auch das „nichtsensibilisierte" Herz auf einen mechanischen Reiz hin ganz in der Art reagieren kann, wie dies beim sensibilisierten Kaninchen nur viel leichter und häufiger geschieht. Ganz ähnlich zu werten ist die bislang auch nicht erwähnte Tatsache, daß unter den zahlreichen durchgeführten Beobachtungen auch beim normalen Kaninchen eine eindeutige kommotionelle *Herzverkleinerung*, allerdings nur zweimal, festgestellt wurde. Diese waren ihrem Grad nach nur mäßig (8 bzw. 10%), zeigten sich aber in beiden Fällen in grundsätzlicher Übereinstimmung mit den Erfahrungen am sensibilisierten Tier gebunden an nachhaltige Veränderungen des Elektrokardiogramms vom ausgeprägten Typ der „spezifischen" „Coronareffekte". Durch die Serumvorbehandlung werden demnach im „Gleichgewicht" der verschiedenen Reaktionsfolgen bzw. -möglichkeiten des Kaninchenherzens einzelne Komponenten *quantitativ* derart verstärkt, daß diese dann im eigentlichen Sinne einer „Umstimmung" leichter „ansprechen" und somit das Bild des Kommotionseffektes evtl. scheinbar *qualitativ umgestaltend* beherrschen. Damit aber stehen die Besonderheiten im kommotionellen Verhalten des sensibilisierten Herzens und die an diesem erhobenen autoptischen Befunde in enger und gerade für die Frage nach dem Grundmechanismus der Commotio cordis sehr wesentlicher Beziehung zu den allgemeineren Feststellungen von HOMUTH, v. NORDMANN und SPECKMANN, von TANNENBERG und WIESBADER und von RATSCHOW. Nach den Untersuchungen dieser Forscher ruft nämlich Serumvorbehandlung *generell* an den peripheren Gefäßen *quantitative* Veränderungen im Grade der Erregbarkeit und des Erregungszustandes hervor, und zwar nach TANNENBERG und WIESBADER im Sinne einer *Erhöhung* des arteriellen Tonus. Gerade im Hinblick auf die letztgenannten Befunde würde die nachgewiesene durch

Sensibilisierung gesteigerte Empfindlichkeit bzw. scheinbar geänderte Reaktionsart des Herzens gegen mechanische Traumreize als Ausdruck einer verstärkten „spastischen Bereitschaft" auf dem Boden einer Erhöhung auch des „Coronartonus" gut verständlich. Nach den jüngst von RATSCHOW mitgeteilten Beobachtungen scheinen indes so spezielle Annahmen über eine Steigerung des „Coronartonus" durch Serumvorbehandlung nicht notwendig. Denn den interessanten Untersuchungsergebnissen dieses Forschers an peripheren Gefäßabschnitten zufolge „scheint die Sensibilisierung unterschwellige exogene Reize zu nosologischen Faktoren zu erheben", und zwar dadurch, daß allgemein „Sensibilisierung mit artfremdem Serum Ausmaß und Folgen (der verschiedenartigsten) experimentellen Durchblutungsstörungen steigert". Auf solcher Basis lassen sich die infarktartigen Befunde unserer Versuchsreihen an serumvorbehandelten Kaninchen zwanglos den am Normaltier traumatisch bedingten und im Elektrokardiogramm sich äußernden *Funktionsausfällen* mehr minder umschriebener Myokardabschnitte angliedern. Infolge des gesteigerten Tonus bzw. gestörten „Reaktionsgleichgewichtes" auch der Coronarien kommt es eben beim sensibilisierten Kaninchen evtl. bis zur *morphologisch* faßbaren Auswirkung[1] von beim Normaltier nur *funktionell* feststellbaren traumatischen Herzmuskelschädigungen als Folge eben nur leichterer Coronardurchblutungsstörungen.

Solche Vorstellungen begegnen jedoch zwei Schwierigkeiten. Das Bild der in diesen Versuchen erzeugten „anämischen Herzinfarkte" weicht einmal rein äußerlich von dem geläufigen insofern ab, als sonst die außer Zirkulation gesetzten Herzmuskelpartien nicht weiß, sondern blau-cyanotisch erscheinen. Weiterhin zeigen sich sonst die betroffenen Wandabschnitte nicht systolisch oder gar spastisch zusammengezogen, sondern im Gegenteil maximal diastolisch erschlafft („ballooned"). Die davon so abweichenden Besonderheiten der hier beschriebenen „anämischen Infarkte" lassen sich zwar auf dem Boden der oben entwickelten Vorstellungen zureichend erklären. Beim gewöhnlichen Verschluß eines Coronarastes bleibt die Funktion der im Myokard so reichlichen Kollateralen jedenfalls im wesentlichen ungestört. Im Gegensatz dazu ist von vornherein wahrscheinlich, daß im Bereich der von der Traumaeinwirkung betroffenen Wandbezirke *sämtliche* Blutgefäße einschließlich der Capillaren, Venen und Kollateralen „spastisch kontrahiert" sind. Damit erfolgt *momentan* evtl. eine *absolute* Anämisierung, und auf deren intensiven Reiz antwortet der Herzmuskel mit einer „anämischen" bzw. „ischämischen *Kontraktur*".

Sehr zu erwägen bleibt aber immerhin noch eine andere Möglichkeit; daß es nämlich in den von dem Trauma betroffenen Herzmuskelabschnitten zu einer *primären* traumatischen „Kontraktur" des *Myokards als solchem kommt* mit der Folge einer völligen Kom- und Expression aller Gefäße und dadurch bedingten *sekundären* Blutleere. In diesem Sinne spräche zwar die oben beschriebene Beobachtung bei einem nicht sensibilisierten Tier, wo es bei einem traumatischen kleinen Ventrikelriß zu einem „spastischen" Verschluß desselben kam, ganz ebenso, wie dies bei penetrierenden Wandverletzungen peripherer Arterien durchaus geläufig ist. Ob aber alle die Beobachtungen von „anämischen kommotionellen Infarkten" ohne *anatomische* Wandverletzung ähnlich zu deuten

[1] Wie sie ganz analog z. B. RATSCHOW für „terminale arterielle" Strombahngebiete bei sensibilisierten Kaninchen als einfachen Staseeffekt photographisch belegt hat.

sind, ist doch zumindest recht fraglich. Dies um so mehr, als solche primär von den Kranzgefäßen ausgehenden Durchblutungsstörungen auch schon von anderer Seite teils mehr beiläufig, teils aber auch nachdrücklich und mit guten Gründen als Ursache der kommotionellen Herzbeeinträchtigung in Erwägung gezogen worden sind. KÜLBS z. B. erörtert im Anschluß an seine experimentellen Untersuchungen an Hunden auch die mögliche Bedeutung von „Zirkulationsstörungen durch spastische Kontraktion" für die von ihm erhobenen Befunde. Auch setzt BOEHM die von ihm nach „transdiaphragmatischer" Herzmassage gefundenen Herzmuskelschädigungen auf Grund ihrer zum Teil sonst unerklärlichen Lokalisation „in Beziehung zu Störungen der Blutversorgung". Am entschiedensten aber stellt DIETRICH auf Grund eigener, besonders kriegspathologischer Erfahrungen und sonstiger in der Literatur beschriebener Fälle (besonders von THOREL) als Erklärung der Folgen „mittelbar-traumatischer" Herzschädigungen" die Einwirkung auf das Gefäß-Nervensystem und dadurch bedingte krampfartige Kontraktion und Dilatation, eine Gefäßkrise" in den Vordergrund.

Für einen *großen* und *besonders charakteristischen* Teil der kommotionellen Herzsymptome ist damit wohl das postulierte *besondere funktionelle* Moment aufgedeckt in Form *akuter Myokarddurchblutungsstörungen,* wahrscheinlich auf dem Boden durch die Gewalteinwirkung auf die Brustwand hervorgerufener *Coronarspasmen.*

Tatsächlich lassen sich indessen auch *alle die anderen* so verschiedenen im Experiment aufgefundenen Arten akuter traumatischer Herzfunktionsstörungen ungezwungen und *einheitlich* auf der *gleichen* Basis erklären. Allgemein bekannt ist z. B. das außerordentlich häufige Auftreten von Kammerflimmern und -flattern bei Coronarverschlüssen, und zwar auch vorübergehender Art. Ebenso geläufig ist die Neigung zur heterotopen Reizbildung überhaupt, sei es in Form von einzelnen Extrasystolen, sei es in parasystolischen Automatien untergeordneter Zentren bei Störungen der Coronardurchblutung. Bezüglich des Elektrokardiogramms haben ferner Untersuchungen besonders von KAHN und neuerdings von PARADE erwiesen, daß je nach dem allein oder vorwiegend betroffenen Teilgebiet des Coronarsystems neben oder anstatt der als typisch anerkannten „Coronar-Elektrokardiogramme" auch alle jene anderen als Traumafolge so häufig beobachteten mannigfaltigen und oft sehr hochgradigen „einfachen" Atypien der nomotopen Kammerkomplexe auftreten. Auch Überleitungsstörungen finden sich nach den Untersuchungen von LEWIS und MATHISON bei künstlicher Asphyxie durch Drosselung der Blutzufuhr zum Warmblüterherzen überraschend schnell und in allen Graden und zeigen mit Wiederfreigabe der Zirkulation rasche und meist vollständige Rückbildung. Im Speziellen haben die Versuche von KISCH dann noch ergeben, daß es beim Hunde nach Abklemmung der rechten Coronararterie zu Ventrikelsystolenausfall und schließlich zur totalen Dissoziation kommt. Die gleichen Arbeiten von KISCH, LEWIS und MATHISON, vor allem auch neueste Untersuchungen von ROTHBERGER und SCHERF zeigen zudem als Folge von Unterbrechung oder Störung der Blutversorgung des Sinusknotens durch Alteration der zuführenden Gefäße Sinusbradykardien[1] oft erheblichen Grades evtl. mit der Folge eines Einspringens

[1] Entsprechend der klinischen Beobachtung von WINTERNITZ und SALGE als Folge einer Thrombose der Sinusknotenarterie.

sekundärer Automatiezentren, aber auch ganz vereinzelt vorübergehende Sinustachykardien. Nach Wiederherstellung der normalen Blutversorgung schwanden auch diese Störungen. Schließlich wurde von KISCH nach Verschluß der rechten Conararterie am Hundeherzen auch Vorhofflimmern beobachtet.

Die angeführten Tatsachen gestatten indes nicht nur, allgemein für die Gesamtheit der elektrokardiographisch registrierten Traumaeffekte in Coronarspasmen das wesentliche Moment zu sehen. Vielmehr geben sie zugleich auch die Möglichkeit, die Mannigfaltigkeit der beobachteten Erscheinungen einerseits und die erwiesene Abhängigkeit derselben vom engeren Einwirkungsort der Gewalt andererseits in einfacher Weise zu erklären. Denn je nach den wechselnden sonstigen Bedingungen und je nach den räumlichen Beziehungen werden die einzelnen Provinzen des Coronarsystems in verschiedenem Maße von den verschiedenartigen und an verschiedenen Stellen einwirkenden Traumen „gereizt" und dann nach ihrer jeweiligen Reaktionsbereitschaft unterschiedlich stark antworten.

Von dieser Basis findet auch die nachgewiesene gleichzeitige starke Beeinträchtigung der eigentlichen zirkulatorischen Leistung des Myokards ihre Begründung. Denn für den mechanisch bedingten, auch vorübergehenden Coronarverschluß hat KISCH eine solche bewiesen und im einzelnen experimentell analysiert. Neuerdings haben sodann GOLDENBERG und ROTHBERGER auch beim *spastisch* (mittels Pitressin) erzeugten Coronarverschluß die schwere Beeinträchtigung der zirkulatorischen Leistung des Herzens dargetan. Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang die von ihnen regelmäßig gemachte Feststellung, daß der Druck im arteriellen System in enger Bindung an die Schwere der typischen Veränderungen des Elektrokardiogramms unter dem Einfluß der Coronarspasmen erheblich abfällt. Die Analogie dieser Versuchsergebnisse zu den mitgeteilten ist evident.

Eine weitere wichtige Parallele zwischen den von GOLDENBERG und ROTHBERGER und den unter der Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen gemachten Erfahrungen ist auch darin gegeben, daß es auch „während des (durch Pitressin) erzeugten Coronarkrampfes und der Drucksenkung zu einer mächtigen Herzerweiterung kommt", die auch röntgenologisch am uneröffneten Thorax bestätigt werden konnte. Bezüglich der Genese dieser Herzdilatation bei ihren toxisch erzeugten Coronarspasmen kommen die Autoren ganz in Übereinstimmung mit der für unsere Beobachtungen oben im einzelnen begründeten Auffassung zu folgendem Ergebnis: „Da gleichzeitig der rechte Vorhof und die obere Hohlvene stark anschwollen, fällt die Möglichkeit fort, die Drucksenkung auf periphere Vorgänge, etwa ein Leerlaufen des Herzens infolge von Gefäßerweiterung oder Lebersperre zurückzuführen".

Unter Berücksichtigung aller dieser Tatsachen scheint daher auch bei *kritischer* Einstellung folgende *Arbeitshypothese* durchaus brauchbar und auch hinreichend gestützt: *Primär und einheitlich liegen allen Erscheinungen der Commotio cordis als wesentliche Ursache durch den Reiz des Traumas ausgelöste funktionelle Durchblutungsstörungen, und zwar höchst wahrscheinlich infolge traumatischer Coronarspasmen zugrunde.*

Indessen auch als Ursache der *anatomischen* kommotionellen Herzschäden in Gestalt der kleinen Herdblutungen kommen solche primären Coronarspasmen zumindest weitgehend in Frage. Denn schon KÜLBS und BÖHM haben dieselben

zum Teil als *Diapedesis*blutungen infolge primär traumatischer Durchblutungsstörungen aufgefaßt. Besonders überzeugend hat sich dann DIETRICH für die Annahme eingesetzt, daß auch vom Standpunkt des pathologischen Anatomen die nach „mittelbaren" Gewalteinwirkungen auf das Herz in diesem sich befindenden Blutungen zum *größten* Teil als *diapedetisch* zu bewerten und zurückzuführen sind auf Störungen der Coronardurchblutung durch traumatisch ausgelöste „Gefäßkrisen".

Demnach ist es sogar wohl berechtigt, dem *ganzen* Bild der akuten Herzschädigung durch stumpfe Brustwandtraumen in seinen *funktionellen* wie *anatomischen* Teilerscheinungen als wesentlich *primäre*, traumatische *Durchblutungsstörungen des Herzens*, und zwar wahrscheinlich durch *Spasmen* im Coronarsystem *einheitlich* zugrunde zu legen.

Damit verliert zugleich auch die Commotio cordis ihren Sondercharakter und läßt sich vielmehr leicht in große und geläufige *allgemeinere* physiologische und pathologisch-physiologische Zusammenhänge einordnen: Das Auftreten von „traumatischen" Spasmen stellt nur den Sonderfall dar einer ganz allgemeinen *physiologischen* Eigenschaft aller Gefäße einschließlich der Coronarien (DRURY und SMITH), nämlich auf mechanische Reize sich zu konstringieren. Diese Reaktion erfolgt *unabhängig* von *nervösen* Elementen und darf mit HESS wohl allgemeinbiologisch im Sinne eines der Gefäßwand *selbst* innewohnenden ursprünglich „autonomen Schutzmechanismus" bewertet werden. Daß dieser sich aber auch schwer nachteilig auswirken kann, und zwar selbst dann, wenn der mechanische Reiz das Gefäß nicht einmal unmittelbar sondern nur durch ein Zwischenmedium trifft, beweisen die Erfahrungen der Chirurgen über den *„traumatisch-segmentären Gefäßkrampf"*. Nach KÜTTNER und BARUCH ist dieses Krankheitsbild zu „definieren als mehr oder weniger vollständige Aufhebung der Zirkulation eines Gliedes nach traumatischer Irritation der Gegend der versorgenden Arterie, meist ohne eigentliche Verletzung der Gefäßwand". Sie kommt zustande dadurch, daß „jede stärkere mechanische Irritation einer Arterie einen Krampf derselben auszulösen" fähig ist in dem Sinne, wie auch die mechanische Reizung anderer „Hohlorgane" mit glatter Muskulatur (z. B. Ureter) unabhängig von einer etwaigen Reizung adventitieller sympathischer Nerven zur Konstriktion führt.

In dieser Reaktion peripherer Arterien auf indirekte Gewalteinwirkungen mit einem „traumatisch segmentären Gefäßkrampf", bei dem es sich um keine *Annahme*, sondern um eine vielfach autoptisch in vivo *gesicherte Tatsache* handelt, ist das Analogon zu dem kommotionellen „Coronarspasmus" eindeutig gegeben. Die Funktionsstörungen des Herzens nach stumpfen Gewalteinwirkungen auf die Brust sind somit wohl den schweren, ebenfalls meist völlig oder doch weitgehend reversibeln Funktionsstörungen der Gliedmaßen nach mittelbaren Gewalteinwirkungen auf periphere Arterien grundsätzlich gleichzustellen. Die besonderen und den ganzen Organismus stets so aufdringlich in Mitleidenschaft ziehenden Auswirkungen eines solchen „traumatischen Coronarkrampfes" sind dann gewissermaßen nur sekundär bedingt durch die überragende *vitale* Bedeutung des betroffenen Herzorganes und durch dessen mit seinem so komplizierten „funktionellen Aufbau" gegebene *hochgradige Empfindlichkeit* gegen Durchblutungsstörungen.

Patho-Physiologie des postkommotionellen Herzdauerschadens. Die vorstehend über die Commotio cordis entwickelten Anschauungen führen indessen

noch in anderer Richtung weiter. Bei genügender Intensität und Dauer können bzw. müssen jene anscheinend dem akuten kommotionellen Geschehen im Herzen wesentlich und einheitlich zugrunde liegenden funktionellen Durchblutungsstörungen zu *irreversiblen* Parenchymschädigungen führen mit der Folge, evtl. auch morphologisch faßbarer Gewebsveränderungen. Dies um so eher, als das Herz in dieser Beziehung ganz besonders ungünstig gestellt ist. Gegenüber anderen in ihrer Blutversorgung beeinträchtigten Organen (z. B. quergestreifter Muskel) muß auch das ischämische Myokard *ständig* Arbeit leisten ohne die Möglichkeit einer Erholungspause. Unter diesem Zwang zur Weiterarbeit trotz evtl. schwerst gestörter Ernährungsverhältnisse wird nun, wie dies z. B. noch jüngst Untersuchungen für die durch das Histaminödem der Herzcapillaren erzeugte Asphyxie gezeigt haben, der Leistungsstoffwechsel des Myokards bald auf abnorme Bahnen gedrängt. Denn nach den Ergebnissen von RÜHL bestreitet der Herzmuskel unter solchen Bedingungen seine Energieausgaben mehr minder *weitgehend anoxybiotisch* unter Verbrauch seiner Reserven an Glykogen (und wohl auch an Phosphagen). Die ischämische Myokardzelle beraubt sich also damit zwangsläufig ihres *wichtigsten, allgemein notwendigen* Betriebsstoffes und ihr chemisches und physiko-chemisches Gefüge erleidet also auf diese Weise schon durch verhältnismäßig geringe Durchblutungsstörungen zumeist tiefgreifende Veränderungen. Die Gefahr fortschreitender und *irreversibler* Folgen einer funktionellen Ischämie ist also beim Herzen wesentlich größer als für Organe, die sich in ihrer funktionellen Beanspruchung den gestörten Ernährungsverhältnissen *anpassen* können. Unter Berücksichtigung ferner der mit dem komplizierten funktionellen Aufbau der Herzens *an sich schon* gegebenen besonderen Empfindlichkeit gegen Ernährungsstörungen waren postkommotionelle kardiale Dauerfolgen in gewissen Grade bzw. Prozentsatz demnach sogar wahrscheinlich.

Dem entspricht also dann nur, wenn sich in der Tat durch relativ geringfügige stumpfe Traumen auf herznahe Brustwandabschnitte experimentell nicht bloß gelegentlich, sondern mit einer gewissen Regelmäßigkeit organische und sogar schwerste Herzdauerschäden erzeugen lassen. Darüber hinaus bestätigen die besondere Natur und die Art der Entwicklung dieser Myokardschäden unsere aus der Analyse der akuten kommotionellen Erscheinungen hergeleiteten Anschauungen noch spezieller. Die Gleichartigkeit zwischen dem Bild des herdförmigen postkommotionellen Herzmuskel-Dauerschadens namentlich in Gestalt größerer Wandaneurysmen und dem typischer Herzinfarktnarben ist so weitgehend, daß auch die Ursache als *grundsätzlich* gleichartig vorausgesetzt werden muß. Bei dem Fehlen jeglicher Anhaltspunkte für embolische Prozesse bestätigt damit der pathologisch-anatomische Endzustand evtl. kommotioneller Dauerauswirkungen, daß durch den „Reiz" des Traumas ausgelöste funktionelle Durchblutungsstörungen, wahrscheinlich in Form von Coronarspasmen, primär der kommotionellen Herzschädigung als wesentlich zugrunde liegen.

Demgegenüber kommt eine rein und direkt mechanische Entstehung dieser Myokardschäden, wie dies vielleicht besonders für die großen Wandaneurysmen naheliegend scheinen könnte, etwa durch eine unmittelbar durch die Gewalteinwirkung gegebene Kontusion oder gar grobe Zertrümmerung der Gewebsstruktur der betroffenen Herzmuskelabschnitte nicht in Frage. Denn einmal ereigneten sich solche als Folge der in diesen Versuchen angewandten Traumen,

selbst wenn diese am gleichen Tier mehrfach wiederholt worden waren, autoptisch im akuten Experiment nur so selten, daß sie schon aus diesem Grunde als generelle oder auch nur häufigere oder wesentliche Ursache der tatsächlich doch verhältnismäßig oft beobachteten chronischen Myokardveränderungen selbst gröberer Art gar nicht in Betracht kommen. Zudem haben sich histologisch auch in den untersuchten Frühstadien der erzeugten postkommotionellen Herzmuskelnarben niemals Zeichen irgendwelcher mechanischer Zerstörungen der Gewebsstruktur ergeben. Für die kleinen Myokardschwielen ist zwar nicht ganz von der Hand zu weisen, daß bei ihrer Entstehung die verhältnismäßig häufig im akuten Versuch autoptisch gefundenen kleinen Herdhämorrhagien im Sinne durch die Gewalteinwirkung erzeugter Rißblutungen, also insofern direkt mechanische Momente eine Rolle spielen. Daß diese aber tatsächlich keine wesentliche ist, erweist wiederum die histologische Untersuchung. Allgemein treten auch an diesen kleinen Myokardschwielen in ihren Frühstadien Blutungsvorgänge oder Zeichen von solchen zurück oder fehlen überhaupt; umgekehrt spricht das mikroskopische Bild durchaus dafür, daß auch hier der Untergang von Muskelzellen das Primäre ist und daß sich erst sekundär die bindegewebige Narbe unter Resorption des zugrunde gegangenen Parenchyms entwickelt. Zudem sind ja, wie oben (S. 54) schon ausgeführt, wohl auch diese traumatischen Herdblutungen zum Teil wenigstens nicht einfach im Sinne mechanischer Gefäßzerreißungen, sondern mit Wahrscheinlichkeit, jedenfalls nach Ansicht eines maßgebenden Pathologen (DIETRICH) aufzufassen als diapedetisch und durch vorangegangene *funktionelle Durchblutungsstörungen* ausgelöst.

Pathologisch-anatomisch ist demnach die postkommotionelle Myokardnekrose ischämischen Ursprungs. Mit dem Nachweis, daß also hier die primär funktionelle (oder jedenfalls ganz überwiegend funktionelle) Störung der akuten Commotio cordis zum irreversiblen und schließlich auch anatomisch charakteristischen Organdauerschaden führt bzw. führen kann, ordnet sich der traumatisch chronische Herzschaden ganz im Sinne einer „funktionellen Pathologie" v. BERGMANNS wiederum in allgemeinere patho-physiologische Zusammenhänge ein.

Darüber hinaus liefern die erzeugten posttraumatischen Herzdauerveränderungen einen neuen Beweis dafür, daß der Symptomenkomplex der Commotio cordis nicht irgendwie reflektorisch zustande kommt, sondern durch die Fortwirkung der Gewalt auf das Herz selbst. Denn als Folge irgendwelcher shockartiger Mechanismen sind die gefundenen anatomischen Herzbefunde schlechterdings nicht erklärlich; und zwar um so weniger, als sie auch in Schwere und Lokalisation sich abhängig erweisen von der Stärke und sogar zum Teil von der Art der akuten kommotionellen Herz*muskel*funktionsstörung.

III. Die Klinik der Commotio cordis und ihrer Folgezustände.

1. Patho-Physiologie.

Nachdem auf diese Weise die mannigfaltigen experimentellen Befunde eine *einheitliche* Erklärung im Rahmen *allgemeineren* physiologischen und pathologischen Geschehens gefunden haben, scheint es möglich, entsprechend dem Ausgangspunkt und Ziel der Arbeit die Ergebnisse des Tierversuches für die Fragen der *Klinik* der *menschlichen* Unfallpathologie auszuwerten.

Voraussetzung ist jedoch hierfür, daß vorher klargesetellt wird, ob und wieweit überhaupt die am *tierischen* Herzen gemachten Erfahrungen auf das *menschliche* übertragbar sind. In dieser Hinsicht muß zwar auf Grund „eines riesigen und eindeutigen Materials tierexperimenteller Forschung und klinischer Beobachtung" mit WENCKEBACH und WINTERBERG die Antwort *grundsätzlich* bejahend sein. Sie findet zudem aus allgemeinbiologischen Gesichtspunkten (nach WENCKEBACH und WINTERBERG) eine tiefere Begründung darin, daß es zwar „schwierig wird, in dem hochkomplizierten Herz der Säugetiere den einfachen Herzschlauch der niederen Wirbeltiere und des Embryo wiederzuerkennen, daß aber trotzdem die Funktion, die Aufgabe des Herzens immer die nämliche geblieben ist". Es darf demnach wohl vorausgesetzt werden, daß jedenfalls innerhalb derselben Tierklasse (Säugetiere) die Reaktion des Herzens auch auf bestimmte Störungen seiner Funktion weitgehend gleichartig sein wird.

Indessen ist selbst unter diesen allgemeineren Voraussetzungen ein Übertragung des Experimentes auf *spezielle* Probleme der Klinik nur dann zulässig, wenn auch das reaktionsauslösende Moment, hier also die experimentellen Traumen mit den in der menschlichen Unfallpathologie in Betracht kommenden Gewalteinwirkungen vergleichbar sind. Eine eingehendere Klarstellung dieser Verhältnisse ist um so mehr erforderlich, als gegen die früheren tierexperimentellen Untersuchungen auf diesem Gebiete (KÜLBS) der schwerwiegende Einwand erhoben wurde (STURSBERG), daß ihnen wegen der *unverhältnismäßigen Schwere* der angewandten Traumen keine *praktische* Bedeutung zukommen könne. Demgegenüber wurden deshalb in unseren Versuchen die Traumen verhältnismäßig leicht gehalten. Am besten erhellt dies aus der schon S. 10 angeführten Tatsache: Bei insgesamt über 800 von mir untersuchten einzelnen Traumaeffekten sind Herzklappenrupturen *nie* aufgetreten; auch Wandrisse oder gröbere Blutungen ins Myokard fanden sich bei kaum $1^1/_2$% der Traumen! Dementsprechend ergab sich im akuten Versuch auf das einzelne Trauma berechnet aus dem gesamten Versuchsmaterial (also einschließlich der Versuche mit wiederholten Traumen am selben Tier!) eine kardiale Mortalität von ebenfalls etwa nur 2%. Selbst wenn man berücksichtigt, daß ein strenger Vergleich z. B. mit der von URBACH an unfallpathologischem Material gefundenen Zahl von 18% *schwerer* Herzverletzungen nach „schwerer Gewalteinwirkung" auf die Brustwand nicht zulässig ist, so folgt doch eindeutig, daß die experimentellen Traumen unserer Versuche jedenfalls als im ganzen leicht gewertet werden müssen im Vergleich zu den jedenfalls oft in Frage kommenden Ereignissen der menschlichen Unfallpathologie. In dieser Beziehung sind daher prinzipielle Bedenken gegen eine klinische Auswertung der mitgeteilten Untersuchungen nicht möglich. Dies um so weniger, als gerade das menschliche Herz in einer Beziehung durch stumpfe Gewalteinwirkung auf die Brust im allgemeinen verhältnismäßig stärker gefährdet sein dürfte als das der benutzten Versuchstiere. Denn es liegt in viel größerer Ausdehnung ohne den Schutz puffernden Lungengewebes eng der vorderen Brustwand an. Zudem wurden die Versuche am rücklings aufgebundenen Tier ausgeführt, also unter Bedingungen, unter denen sich das relativ bewegliche Herz der Tiere bis zu einem nicht unerheblichen Grade von der vorderen Thoraxwand entfernt. Demgegenüber treffen die in Frage kommenden Gewalteinwirkungen den Menschen gewöhnlich in aufrechter, ja oft sogar in vornüber gebeugter Haltung, also dann, wenn das Herz der

vorderen Brustwand besonders dicht anliegt. Da nun aber die Tierversuche eine enge räumliche Beziehung des Traumaeinwirkungsortes zum Herzen als maßgebend für den kommotionellen Effekt ergeben haben, sprechen sie also selbst für ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse der menschlichen Klinik.

Für die klinische Auswertung experimenteller Befunde entscheidend ist indessen schließlich wohl, daß und wieweit sich die im Tierversuch gemachten Beobachtungen mit den Erfahrungen der menschlichen Pathologie decken, bzw. letztere durch in ihrer Pathophysiologie durchsichtige *Analoga* (!) klären.

a) Die akuten kommotionellen Erscheinungen.

Von diesem Gesichtspunkt aus findet sich zunächst in der Tat in *allen wesentlichen* Punkten eine völlige *Übereinstimmung* zwischen den Ergebnissen der mitgeteilten Tierversuche und den Symptomen, die für die menschliche Klinik der *akuten* Erscheinungen nach stumpfen Brustwandtraumen in größeren Darstellungen wie vielfachen Einzelmitteilungen niedergelegt und unter dem Begriff der *Commotio cordis* zusammengefaßt sind.

Wie eingangs schon erwähnt, ist wohl das häufigste, zugleich auffälligste und am meisten bekannte kardiale Symptom der akuten kommotionellen Herzschädigung nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Beobachter (z. B. THIEM, STERN, RUMPF und SELBACH, SCHULZE, KIRCHENBERGER, DÜMS, DIETRICH, SCHLÜTER) das Auftreten oft sehr hochgradiger *„Pulsunregelmäßigkeiten"* im unmittelbaren Anschluß an die stattgehabte Gewalteinwirkung. Die Analogie des Tierversuchs mit der menschlichen Klinik ist in dieser Hinsicht evident und gestattet über die mutmaßliche Art dieser bisher beim Menschen nie näher analysierten traumatischen Rhythmusstörungen in praktischer Hinsicht nicht unwichtige Schlüsse. Zumeist handelt es sich hierbei offenbar um in kürzeren oder längeren Paroxysmen verlaufende *Extrasystolen* heterotopen Ursprungs. Übereinstimmend mit dem Tierversuch scheint es nach den Angaben der Literatur speziell bei schwereren kommotionellen Herzschädigungen auch beim Menschen des öfteren zu langdauernden allorhythmischen Gruppenbildungen zu kommen. Für gewisse Fälle muß jedoch auch das Vorkommen einer traumatischen Pulsunregelmäßigkeit auf der Basis von *Vorhofflimmern* in Betracht gezogen werden. Solches scheint dann wiederum in Übereinstimmung mit dem Ergebnis des Experimentes der Ausdruck einer *schweren* kommotionellen Herzschädigung zu sein. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den untersuchten Tieren und dem Menschen besteht jedoch wohl darin, daß in der Klinik traumatisches Vorhofflimmern besonders hartnäckig zu sein scheint, während es im Experiment ja meist rasch abklingt. Denn jedenfalls bestand in einer eigenen und einer ganz kürzlich von JERVELL mitgeteilten Beobachtung die totale Irregularität noch Monate nach dem Trauma fort.

Zum Teil aber handelt es sich bei derartigen Beobachtungen namentlich von *„Aussetzen des Pulses"* nach schwereren Gewalteinwirkungen wahrscheinlich um traumatische *atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen* in Form eines partiellen periodischen Blocks, wie er im Tierversuch im Verein mit sonstigen *schweren* kommotionellen Zeichen ja relativ häufig zur Beobachtung kam. Daß tatsächlich auch beim Menschen stumpfe Gewalteinwirkung auf die Brust sogar einen totalen Block zur Folge haben kann, ist erst in neuerer Zeit elektrokardiographisch von LAUBRY, BLOCH und MEYER gesichert. Ebenso dürfte wohl auch

ein Teil der in der Literatur mehrfach beschriebenen *erheblichen* Pulsverlangsamungen im Hinblick auf die Erfahrungen am Tier in einem *regelmäßigen* partiellen (2 : 1 oder 3 : 1) Block seine Erklärung finden. Andererseits haben die häufigen Angaben über Pulsverlangsamungen *mäßigen* Grades ihr Analogen in der experimentellen Beobachtung gerade des Auftretens von traumatischen *Sinusbradykardien* (ohne gleichzeitige Überleitungsstörungen) als Ausdruck einer relativ *leichten* Herzeinwirkung. Demgegenüber lassen die Tierversuche die nach der Unfalliteratur relativ häufigen Tachykardien oft erheblichen Grades nach Brusttraumen mit aller Wahrscheinlichkeit als *heterotope* Automatien und zwar im Sinne einer *schweren* kommotionellen Schädigung auffassen. Dies um so mehr, als einerseits erheblichere kommotionelle Sinustachykardien bei den untersuchten Tierarten nur ganz vereinzelt registriert wurden, andererseits aber gerade der Klinik die Neigung des menschlichen Herzens geläufig ist, auch sonst — auf meist noch unbekannte Ursachen — in Form „paroxysmaler Tachykardien" heterotopen Ursprungs zu reagieren.

Als weiteres wichtiges, ja typisches Symptom der klinischen Commotio cordis finden die immer wieder betonten Angaben über ein *Kleiner-* bzw. *Unfühlbarwerden des Pulses* durch den im Tierversuch regelmäßig beobachteten, meist sehr erheblichen und oft langanhaltenden Abfall des arteriellen Drucks ihre Objektivierung. Damit erhalten zugleich die in der Unfalliteratur so außerordentlich häufig, ja fast als regelmäßig beschriebenen vorübergehenden *Schwindel und Ohnmachtsanwandlungen* oder auch länger dauernden *Bewußtlosigkeiten*, die bisher allerdings als „Shock"-Symptome gedeutet und also nicht auf das Herz bezogen wurden, in einfacher Weise ihre Erklärung. Diese Zeichen einer Funktionsstörung gewisser Teile des Hirns sind nur die Folge einer durch den oft doch recht erheblichen und stets ganz plötzlichen Blutdruckabfall bedingten akuten *Hirnanämisierung*.

Es haben somit durch den Tierversuch tatsächlich alle wesentlichen Erscheinungen des klinischen Symptomenkomplexes der Commotio cordis ihre Objektivierung gefunden. Darüber hinaus führen die Ergebnisse des Experimentes zu konkreteren Vorstellungen über wichtige Einzelheiten dieses Krankheitsbildes und geben positive Handhaben für seine zureichende begriffliche Abgrenzung. *Denn es muß also auch klinisch der ganze Komplex akuter kardio-vaskulärer und cerebraler Erscheinungen einheitlich und abweichend von der bisher geltenden Lehre aufgefaßt werden im engsten Sinne einer „Commotio cordis" mit der Folge einer akuten und mehr minder nachhaltigen Herzinsuffizienz.*

Damit gewinnt zugleich auch die Frage der „*akuten traumatischen Herzdilatation*" erneute klinische Bedeutung. Das Vorkommen einer solchen beim Menschen ist in der Literatur zwar umstritten und gilt heute wohl im allgemeinen als zu Unrecht angenommen (Stern). Die mitgeteilten Röntgenuntersuchungen am Tier haben indessen eindeutig erwiesen, daß die „akute traumatische Herzdilatation" ein regelmäßiges Begleitsymptom jeder zu den Erscheinungen einer Commotio cordis führenden stumpfen Brustkorbverletzung ist. Bei der völligen Übereinstimmung aller sonstigen wesentlichen Symptome der experimentellen und der klinischen Commotio cordis ist daher das Vorkommen einer „akuten traumatischen Herzdilatation" auch beim Menschen zunächst einmal grundsätzlich wohl sicher. Das Ausmaß der im Versuch erzeugten Herzerweiterung läßt darüber hinaus erwarten, daß eine solche auch klinisch ihrer Größenordnung

nach von *praktischer* Bedeutung ist. Denn einerseits hängt die relative Größenzunahme des Herzens nach den Ergebnissen des Experimentes unter den in Frage kommenden Bedingungen ja überwiegend ab von Art und Schwere der traumatisch bedingten Funktionsstörungen des Organes selbst. Andererseits müssen letztere nach den bekannten klinischen kommotionellen Begleiterscheinungen am peripheren Kreislauf auch beim Menschen als oft doch recht beträchtlich und nachhaltig vorausgesetzt werden.

Wenn demgegenüber im klinischen Schrifttum die Ansichten über die akute traumatische Herzdilatation so widersprechend sind und das Vorkommen einer solchen heute meist verneint wird, so ist zunächst ganz allgemein auf folgendes hinzuweisen: Eine klare begriffliche und zureichende diagnostische Abgrenzung der Commotio cordis ist auf dem Boden der bisher geltenden Anschauung einer wesentlich „shock"-artigen Natur derselben überhaupt nicht möglich gewesen. Aus diesem Grunde sind also schon zweifellos viele Mitteilungen über „Commotio cordis" für die Frage der akuten traumatischen Herzdilatation nicht verwertbar, bzw. direkt irreführend. Einen weiteren Erklärungsgrund für die zur Zeit in der Klinik herrschende Unsicherheit bzw. Unkenntnis der akuten traumatischen Herzdilatation liefern die im Experiment gemachten Erfahrungen in folgender Hinsicht: Einmal haben die mitgeteilten Untersuchungen ergeben, daß wesentliche, d. h. unter den Verhältnissen der menschlichen Unfallpraxis voraussichtlich nachweisbare Grade von kommotioneller Herzvergrößerung keineswegs in allen Fällen von Commotio cordis zu erwarten sind, vielmehr nur den doch schon erheblicheren Formen derselben zukommen. Die Versuche haben weiterhin die für die ganze klinische Diskussion besonders wichtige Tatsache erwiesen, daß selbst recht ausgesprochene traumatische Herzerweiterungen nicht so selten in relativ kurzer Zeit vollständig oder doch immerhin wesentlich zurückgebildet werden können. Praktisch folgt daraus: Im allgemeinen werden positive klinische Befunde einer akuten traumatischen Herzdilatation nur dann zu erwarten sein, wenn die kommotionelle Herzschädigung eine erhebliche war, und am am häufigsten dann, wenn die ärztliche Untersuchung bald nach dem Unfall und mit besonderer auf das Verhalten der Herzgröße gerichteter Aufmerksamkeit erfolgt.

Daß tatsächlich unter solchen Bedingungen auch klinisch die Feststellung einer akuten traumatischen Herzdilatation möglich und von Bedeutung ist, lehren die entsprechenden *positiven* Angaben der Literatur. Unter diesen verdient besondere Erwähnung die Zusammenstellung SCHULTZEs über 31 in der preußischen Armee seinerzeit beobachtete Fälle von schweren Herzstörungen nach stumpfen Brustverletzungen. An Hand der bearbeiteten Krankengeschichten ergab sich nämlich dem Autor, daß „in einer Reihe von Fällen" eine traumatische Herzerweiterung perkutorisch festgestellt und in den Krankenblättern ausdrücklich vermerkt worden war. Im Sinne der oben gemachten Ausführungen ist dazu bemerkenswert, daß SCHULTZE selbst schon die Tatsache eines so häufigen Nachweises einer traumatischen Herzerweiterung an seinem Material im Gegensatz zu den negativen Angaben anderer geübter Untersucher damit erklärt, daß die Beobachtung und vor allem die erste ärztliche Untersuchung bei den von ihm bearbeiteten Fällen unter so günstigen äußeren Umständen und vor allem so kurz nach dem Unfall geschah, wie wohl meist kaum sonst unter den Verhältnissen der Unfallpraxis.

Die Arbeit SCHULTZEs ist in diesem Zusammenhang noch in anderer Hinsicht von besonderer Bedeutung; denn sie beweist, welche wichtigen und bis ins einzelne gehenden Schlüsse in bezug auf die hier behandelten Fragen tatsächlich mittels einfachster klinischer Methoden möglich sind. SCHULTZE hebt nämlich ausdrücklich hervor, daß „auffallenderweise übereinstimmend in einer Reihe von Fällen eine Vergrößerung der Herzdämpfung nach rechts" festgestellt wurde. Dieser Umstand macht ihn „geneigt, anzunehmen, daß hier die Schädigung ganz besonders den rechten Herzabschnitt getroffen und die Kontraktilität dieses Herzabschnittes vielleicht besonders gelitten hat". Rein klinisch kommt SCHULTZE damit zu Schlußfolgerungen, die durch unsere Untersuchungen in jeder Hinsicht bestätigt werden.

Nach alledem kann daher an dem Vorkommen und der praktischen Bedeutung einer „akuten traumatischen Herzdilatation" als Begleitsymptom der Commotio cordis auch beim Menschen nicht mehr gezweifelt werden. Notwendig ist nur die Einschränkung, daß dem Fehlen einer nachweisbaren akuten traumatischen Herzvergrößerung grundsätzlich für die ganze Frage überhaupt keine, und auch für die Beurteilung des Einzelfalles nur eine bedingte Bedeutung zukommt.

Ebenso geben die von uns im Experiment erhobenen Befunde Unterlagen, jetzt *positiv* zu dem gerade in letzter Zeit wieder diskutierten Begriff der *„Angina pectoris traumatica"* als einem Teilsymptom der Commotio cordis Stellung zu nehmen. Klinisch konnte zwar die Berechtigung zur Abgrenzung einer solchen Sonderform anginöser Erscheinungen namentlich im Hinblick auf die eingehenden und kritischen Ausführungen H. KOHNs kaum mehr bezweifelt werden. Es fehlte indes jede Möglichkeit, eine „Angina pectoris traumatica" in den Rahmen der bisherigen Vorstellungen im Sinne einer shockartigen Natur der Commotio cordis einerseits, der „traumatischen Myokarditis" andererseits einzugliedern. Demgegenüber scheint mit dem experimentellen Nachweis von kommotionellen, evtl. schwersten *Durchblutungsstörungen* des Herzens, wahrscheinlich auf der Grundlage von traumatisch ausgelösten Coronarspasmen, die Annahme einer Angina pectoris traumatica von vornherein nicht mehr befremdlich. Vielmehr ordnet sich auch diese den übrigen Symptomen der Commotio cordis damit *einheitlich* ein.

Das gleiche gilt schließlich für jene nicht so seltenen, mit Rücksicht auf den meist völlig negativen autoptischen Befund bisher unerklärlichen und daher wohl als „Shock"-Tod bezeichneten Fälle einer *momentan tödlichen* Wirkung oft relativ geringfügiger Brustwandtraumen, wie ein solcher eingangs in charakteristischer Weise an Hand einer Zeitungsnotiz beschrieben wurde. Den Erfahrungen des Tierversuchs zufolge handelt es sich dabei zweifellos zu allermeist um durch den Traumareiz ausgelöstes *tödliches Kammerflimmern.* Solches ist zudem beim Menschen auch sonst ein nicht gar so seltenes Ereignis und bedingt unter dem Bild des blitzartigen Zusammenbruchs wohl immer den Exitus in Form des „Sekunden-Herztodes". Tatsächlich reihen sich jedenfalls alle bisher eingehender beschriebenen Fälle von „Shock"-Tod nach stumpfen Brusttraumen dem charakteristischen Bild des Sekunden-Herztodes ein. Die demgegenüber bisher geltende Auffassung solcher Todesfälle als Folge einer traumatischen Vagusreizung kann, wie oben im einzelnen begründet (S. 46), nicht mehr aufrecht erhalten werden und zwar auch schon deshalb nicht, weil ja nach den neueren (und oben bereits erwähnten) mit zureichender Methodik durchgeführten Unter-

suchungen die *Voraussetzungen* eines solchen Mechanismus für das Warmblüterherz physiologisch wie auch anatomisch überhaupt nicht gegeben sind. Zum Teil mag es sich bei derartigen Fällen von akut tödlicher Commotio cordis nach den Ergebnissen des Tierversuches und in Übereinstimmung mit der sonstigen klinischen Erfahrung über die verschiedenen kardialen Mechanismen des Sekunden-Herztodes (HERING) auch um die Folgen eines traumatischen tödlichen totalen Blocks handeln. Beim Ausbleiben einer rechtzeitigen Ersatzautomatie erfolgt in Gestalt eines „ADAM-STOKESchen"Anfalles ebenfalls apoplektiform der Tod. Daß immerhin mit dieser Art des sofort tödlichen Ausganges einer Commotio cordis auch klinisch zu rechnen ist, belegen Beobachtungen, bei denen es nach vorübergehender Erholung der Überleitungsgebilde zu einem erneuten und evtl. mehrfachen Versagen derselben kam. So hat besonders DIETRICH als Folge einer später tödlich verlaufenen „mittelbartraumatischen" Herzschädigung typische gehäufte ADAM-STOKESche Syndrome eingehender beschrieben. Möglicherweise haben z. B. auch in dem eingangs (S. 7) näher geschilderten Fall von RUMPF und SELBACH den am ersten Tag nach dem Sturz auf die Brust mehrfach aufgetretenen „Ohnmachtsanwandlungen' des Verletzten derartige leichtere „ADAM-STOKESchen Anfälle" zugrunde gelegen.

Ebenso wie die akut tödlichen Ausgänge einer Commotio cordis werden durch die experimentellen Ergebnisse aber auch jene erst einige Zeit, etwa einige Stunden nach dem Unfall erfolgenden Todesfälle, die ja gerade auf dem Boden einer „Shock"-Theorie der Commotio cordis völlig unverständlich bleiben mußten, wenigstens in gewissem Grade in ihrer Patho-Physiologie durchsichtiger. Denn einerseits haben sie in den experimentellen Beobachtungen eines Todeseintrittes, nachdem anfänglich schwere kommotionelle Erscheinungen überwunden schienen, ihr Analogen. Andererseits ist letzteres aber durch die dabei stets vorliegende erhebliche „Sekundärdilatation" bei gleichzeitigem neuen Anstieg des venösen und Abfall des arteriellen Druck genetisch in einer Hinsicht wenigstens klar. Denn wenn auch die bisherigen Versuchsergebnisse über den eigentlichen Mechanismus und die letzte Ursache dieser sekundären Dilatation und der sie begleitenden erneuten Zirkulationsstörungen noch keine bestimmteren Vorstellungen gestatten, so erweisen sie jedoch eine Tatsache eindeutig: Die erneut einsetzende Herzdilatation nach stumpfen Brustwandtraumen ist namentlich im Hinblick auf die doch stets und oft so erhebliche begleitende Steigerung des venösen Drucks der Ausdruck einer *Herz*insuffizienz. Auch der „Spät"-Tod nach Erleiden eines stumpfen Brusttraumas ohne wesentliche Gewebs- oder Organzertrümmerung ist demnach ein *kardialer*, und soweit gleichfalls einheitlich dem Bild der Commotio cordis einzufügen.

Solchen tödlichen Ausgängen einer Commotio cordis steht andererseits die klinische Erfahrung gegenüber, daß wohl alle leichteren und oft genug selbst schwerste und hochbedrohliche, auch längere Zeit andauernde Zustände einer Commotio cordis verhältnismäßig schnell *überwunden* werden. Daß dies gelegentlich sogar völlig spurlos geschehen mag trotz eines zunächst ausgesprochen gefährlichen Zustandes, tut recht eindrucksvoll z. B. folgende Angabe von RIEDINGER dar: Einer seiner Patienten „erhielt einen heftigen Stoß mit der Wagendeichsel auf das Sternum, brach sofort bewußtlos zusammen und wurde in diesem Zustand in sein Bett gebracht; er erholte sich erst nach geraumer

Zeit; doch konnte er nach zwei Tagen schon wieder seiner Arbeit nachgehen. Die genaue und wiederholte physikalische Untersuchung der Brustorgane hatte ein vollkommen negatives Resultat". So schwer derartige Tatsachen bisher zu deuten waren, so durchsichtig erscheinen sie auf Grund der experimentell gewonnenen Kenntnisse: Schwinden mit Abklingen des Traumareizes die zugrunde liegenden, wahrscheinlich coronar-spastisch, jedenfalls sicher *funktionell* bedingten Störungen der Förderleistung des Herzens rechtzeitig, so müssen auch alle übrigen, *sekundären* Erscheinungen der Commotio cordis folgenlos schwinden. Die Verhältnisse liegen in dieser Hinsicht einerseits grundsätzlich ganz gleich denen beim peripheren „segmentären traumaischen Gefäßkrampf". Sie unterscheiden sich jedoch andererseits von diesen durch die *vitale* Bedeutung und *hochgradige Empfindlichkeit* des betroffenen Organes selbst. Die Commotio *cordis* gleicht in dieser Hinsicht vielmehr etwa der Commotio *cerebri*.

b) Die chronischen postkommotionellen Folgen.

Diese wesensmäßige Gleichartigkeit der *akuten* Erscheinungen der experimentellen und der klinischen kommotionellen Herzschädigung machen von vornherein wahrscheinlich, daß auch die Pathophysiologie evtl. *chronischer* kommotioneller Folgen bei Versuchstier und Mensch jedenfalls grundsätzlich gleich ist, und daß daher auch die umstrittenen und praktisch doch besonders wichtigen Fragen der Herzdauerschädigung durch stumpfe Brustwandtraumen ihrer Klärung anhand der experimentellen Befunde nähergeführt werden können. Voraussetzung hierfür ist jedoch wiederum zunächst und zumindest, daß die im Tierversuch gemachten Feststellungen in den Erfahrungen der menschlichen Pathologie und Klinik vergleichbare Analoga finden. Von diesem Gesichtspunkt aus zeigt sich nun zunächst in der Tat in allen wesentlichen Punkten durchaus Übereinstimmung zwischen den oben geschilderten anatomischen Bildern des experimentell erzeugten komotionellen Herzdauerschadens und vielfach als Folge stumpfer Brustwandtraumen beschriebenen bzw. geltend gemachten pathologischen Herzbefunden beim Menschen. Denn wenn auch in dieser Hinsicht zuzugeben ist, daß eine „präzise anatomische Beschreibung des chronischen traumatischen Myokarditis bisher nicht gegeben ist" (Rimbaud), und daß zweifellos viele der im Schrifttum niedergelegten Angaben wissenschaftlich nicht verwertbar sind, so enthalten doch gerade die am besten und in ihrer traumatischen Entstehung gesicherten anatomischen Befunde ein gemeinsames Merkmal: *Narbenbildungen im Myokard* müssen nach den am besten belegten Untersuchungen (z. B. von Pleasants, Husten, Beitzke, Koch, Dietrich, Riegel, Schmincke und von den älteren Autoren (zitiert nach Stern) von Dionis und von Zannini) zweifellos als häufigster und bisher einwandfrei jedenfalls mehrfach gesicherter kardialer Folgezustand stumpfer Brustwandtraumen beim Menschen angesehen werden. Da auch diese schwieligen Myokardveränderungen ihrer Ausdehnung und Schwere nach zwischen kleinen Narben (z. B. im Fall Riegel) und großen, mehrfachen Wandaneurysmen (z. B. in den Fällen von Husten, Dietrich, Pleasants) schwanken, bestehen wohl keinerlei Bedenken, die entsprechenden oben geschilderten Befunde des Experimentes auf die Klinik zu übertragen. Dies um so weniger, als der einzige bisher in einem verhältnismäßig frühen Stadium eingehend untersuchte und absolut ätiologisch einwandfreie Fall eines traumatischen Herzaneurysmas histologisch keinerlei

Hinweise darauf enthält, daß etwa Myokardzertrümmerungen durch die direkte Einwirkung der Gewalt oder durch diese hervorgerufene Blutungen von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung der Herzschwielen gewesen sind. Nach der Ansicht des Beschreibers ist vielmehr das Primäre eine umschriebene Myokardnekrose gewesen. Wenn DIETRICH dann weiter folgert, „die Ausbuchtung der Herzwand ist gebildet worden, indem die nekrotischen Muskelteile resorbiert wurden und die Herzwandung eine schwielige Umwandlung erfuhr ...", so entspricht dies nur den oben bezüglich des experimentell erzeugten postkommotionellen Myokardschadens gemachten Feststellungen. Damit ist die Analogie zwischen Versuch und Unfallpathologie in einem weiteren wichtigen Punkt und soweit gesichert, daß auch an der Gleichartigkeit des zugrunde liegenden pathophysiologischen Geschehens bei Mensch und Tier nicht mehr gezweifelt werden kann. Tatsächlich hat denn auch schon früher gerade DIETRICH, wie schon oben erwähnt, auf Grund seiner eingehenden histologischen Untersuchungen an Kriegsverletzten die Auffassung vertreten, daß bei der Schädigung des Herzens durch „mittelbare Gewalt" Durchblutungsstörungen des Myokards, und zwar wahrscheinlich in Gestalt funktioneller Störungen im Coronarsystem, die primäre und entscheidende Rolle spielen.

Die Übertragung dieser aus Tierversuchen hergeleiteten Vorstellungen auf die Verhältnisse der menschlichen Pathologie erscheint zudem um so begründeter, als gleichartige primär funktionelle Durchblutungsstörungen im menschlichen Coronarsystem auch sonst und unabhängig von irgendwelchen traumatischen Reizen zumindest gelegentlich, in Wirklichkeit vielleicht häufiger, als Anlaß für evtl. schwere ischämische Veränderungen des Myokards in Betracht gezogen werden müssen. So konnte z. B. JAFFÉ „eine ganze Anzahl von Herzen Jugendlicher untersuchen, bei denen sich in gleicher Weise ausgedehnte Herzmuskelschwielen ohne Coronarsklerose fanden. Weder die mikroskopische Untersuchung noch die Anamnese ergab in diesen Fällen irgend einen Anhaltspunkt für eine abgelaufene Myokarditis. Vielmehr glichen die Fälle vollkommen den Befunden, wie wir sie sonst bei Coronarsklerose sehen". Die einzige Erklärungsmöglichkeit dieser auffälligen Befunde sieht JAFFÉ daher in (irgendwie ausgelösten) „spastischen Gefäßkontraktionen". Ganz besonders zwingend wird diese Schlußfolgerung für einen seiner Fälle eines plötzlichen Todes, bei dem sich autoptisch „eine Perforation im linken Ventrikel ohne Coronarsklerose fand. Daß ein Herzmuskel lokal so schwer geschädigt werden kann, ist wohl nur dann erklärlich, wenn man eine schwerste lokale Ernährungsstörung annimmt. Da in diesem Fall die Coronargefäße bis in die kleinsten Gefäße intakt erschienen, so ist wohl eine Ernährungsstörung nur durch eine funktionelle Blutabdrosselung erklärbar". Ganz gleich zu werten ist ferner auch z. B. eine recht eigenartige Beobachtung von GRUBER und LANZ an einem bis dahin herzgesunden jugendlichen Epileptiker. Bei diesem traten einige Tage vor einem schweren epileptischen Anfall anginöse Beschwerden ein und im Anfall plötzlich der Tod. Die Autopsie ergab zwei isolierte frische ischämische Herzmuskelnekrosen. Die von den Autoren mangels irgendeines sonstigen zureichenden Befundes vertretene Auffassung eines ursächlichen spastischen (in diesem Fall cerebral ausgelösten?) Coronarverschlusses ist um so begründeter, als die vorangegangenen anginösen Symptome jedenfalls auf eine Durchblutungsstörung des Herzens hindeuten. Wenn derartige Beobachtungen bisher anscheinend nur vereinzelt

gemacht worden sind, so sind sie trotzdem von wesentlichem Belang, und zwar um so mehr, als prinzipiell gleichartige, wenn auch nicht so ausgeprägte und eindrucksvolle Vorkommnisse nach NEUBÜRGER bei Epileptikern sich keineswegs so selten finden. Jedenfalls schließt sich z. B. auch OBERNDORFFER in seiner Arbeit über die Angina pectoris den Schlußfolgerungen von JAFFÉ und von GRUBER und LANZ ausdrücklich an und mißt ihren Befunden eine *grundsätzliche* und *allgemeinere* Bedeutung für die menschliche Herzpathologie bei.

Demnach ist für die als Folge stumpfer Brustwandtraumen beim Menschen erwiesenen chronischen Herzmuskelschäden der oben beschriebenen Art die gleiche funktionelle Genese wie für die im Tierversuch erzeugten nicht mehr zweifelhaft. Damit werden die verschiedenartigen postkommotionellen Herzbefunde von der „Myokarditis traumatica disseminata" (EBBINGHAUS) in Form kleinster Schwielen, über die „traumatische Myomalazie" bis zum „traumatischen Wandaneurysma" einer einheitlichen Auffassung zugänglich. Sie erhalten ihren besonderen Charakter durch die jeweilige Schwere, Ausdehnung und Lokalisation der zugrunde liegenden Funktionsstörung. Zugleich ordnet sich auf diese Weise der traumatisch-chronische Myokardschaden genetisch größeren und allgemeineren Geschehenskreisen der menschlichen Herzpathologie ein. Er stellt bloß eine besonders ausgelöste Art des „funktionellen Herzinfarktes" dar.

Wie oben schon ausgeführt, entspricht dem nur, wenn sich als Begleiterscheinung einer solchen traumatischen Herzmuskelschädigung *perikardiale* Veränderungen entwickeln, in der Weise, wie dies auch beim organischen (sterilen) Herzinfarkt klinisch und anatomisch gleich geläufig ist. Tatsächlich finden sich denn auch im Schrifttum zahlreiche Angaben und mehrfach sichere Belege einer „traumatischen Perikarditis" beim Menschen. Von den älteren Klinikern haben solche (nach den Angaben von DUCHEK) z. B. schon einwandfrei beobachtet FABRICE DE HILDEN, CORVISART, BERTIN und GENDRIN, DE HAEN; von den neueren Beobachtern seien genannt die Fälle von GOLOBIEWSKI, LUCKINGER, JESSEN, PLEASANTS, JOCHMANN, KOCH, RIMBAUD. Über die Häufigkeit der traumatischen Perikarditis (und ihrer Folgezustände) sind die Ansichten allerdings zur Zeit recht geteilt. Um so mehr Beachtung verdient es vielleicht, wenn so erfahrene Kliniker wie BAMBERGER und DUCHEK die traumatischen Perikarditiden unter den „primären" (worunter sie die nicht von anderen Organen fortgeleiteten oder infektiösen verstehen) als die häufigsten und zugleich am meisten typischen Formen ausdrücklich anführen. Die oben entwickelten pathogenetischen Gesichtspunkte bestätigen insoforn also gewissermaßen nur die schon von den älteren Ärzten betonte Eigenart einer abakteriellen traumatischen Perikarditis. Um so weniger kann daher wohl von nun ab eine „nicht infektiöse Genese infolge mechanischer Reizung" für die traumatische Perikarditis als „unentschieden" (STERN) bezeichnet oder gar verneint werden: Die weitgehende Übereinstimmung zwischen experimentellem Befund und pathologischer und klinischer Erfahrung läßt vielmehr erwarten, daß die traumatische Perikarditis im Sinne einer abakteriellen Begleiterscheinung des postkommotionellen Herzmuskelschadens verhältnismäßig häufig und von praktischer Bedeutung sein wird (vgl. dazu auch die Ausführungen von RIMBAUD).

Unter den klinischen Formen des traumatisch-chronischen Herzschadens noch mehr umstritten als die echte Pericarditis traumatica, ja in ihrer realen Bedeutung überhaupt bezweifelt (STERN) ist die namentlich in neuer Zeit von

H. KOHN als besonderes Krankheitsbild wieder verteidigte „*Angina pectoris traumatica*". Die Unsicherheit in dieser Frage beruht einmal offenbar darin, daß die beigebrachten kasuistischen Unterlagen im ganzen dürftig und zum Teil jedenfalls in ihrer wissenschaftlichen Beweiskraft angreifbar (STERN) sind; zum anderen in dem Umstand, daß auf dem Boden der derzeitigen Vorstellungen einer shockartigen Natur der kommotionellen Herzschädigung eine „Angina pectoris traumatica" schlechterdings unverständlich blieb. Demgegenüber erscheint eine solche als Teil, bzw. Begleitsymptom jedenfalls der akuten und postakuten Auswirkungen einer Commotio cordis, wie oben dargetan, anhand der hier entwickelten Vorstellungen keineswegs befremdlich. Denn unbeschadet der zur Zeit noch in wesentlichen Punkten über die Angina pectoris herrschenden Meinungsverschiedenheiten, unter Berücksichtigung aber der *Tatsache*, daß jedenfalls Durchblutungsstörungen des Herzens zu stenokardischen Symptomen führen können, werden anginöse Beschwerden als subjektives Erleben durch das stumpfe Brustwandtrauma ausgelöster Durchblutungsstörungen des Herzens im Rahmen der übrigen akuten Erscheinungen verständlich. Für *chronische* postkommotionelle Durchblutungsstörungen des Myokards, bzw. für das Auftreten solcher auf dem Boden traumatisch bedingter Wandveränderungen an den Kranzgefäßen hat zwar der Versuch keine anatomischen Unterlagen geliefert. Demgegenüber sind solche aber für den *Menschen* von SCHMINCKE sichergestellt. Da diese bisher einzigartige Beobachtung zudem die Entwicklung einer tödlich verlaufenden Angina pectoris im Anschluß an eine schwere, typische Commotio cordis mit akuten anginösen Symptomen in klassischer Weise und anhand histologischer Befunde belegt, sei wegen seiner grundsätzlichen Wichtigkeit auf diesen Bericht SCHMINCKEs etwas ausführlicher eingegangen.

Ein bis dahin herzgesunder und voll leistungsfähiger 45jähriger Fuhrmann erhielt von der Deichsel eines Lastwagens einen Stoß gegen die linke Brustseite. Der Schlag traf besonders die Herzgegend und „muß sehr heftig gewesen sein, da unmittelbar im Anschluß daran einige Minuten lang ein Bewußtseinsverlust eintrat. Der Verletzte begab sich nach dem Unfall in ärztliche Behandlung und klagte hier über starke Brust-, Seiten- und Rückenschmerzen, *Schmerzen im Nackenteil des linken Trapezius, reißende Schmerzen im linken Arm* (v. Verf. gesperrt), die der Arzt, da ein objektiver Befund als Unterlage nicht festgestellt werden konnte, als rheumatischer Natur deutete. Der Patient litt weiter dauernd unter starken Herzbeschwerden, die schließlich sich so steigerten, daß er nicht mehr in der Lage war, Stiegen zu steigen, und bei einem Versuch, sich zu einer Untersuchung in die Wohnung des Arztes zu begeben, wieder nach wenigen Schritten umkehren mußte, da er überhaupt nicht mehr imstande war, längere Zeit zu gehen. Ungefähr 6 Monate nach dem erlittenen Unfall erfolgte der Tod plötzlich unter dem Bild der akuten Herzinsuffizienz. Die Sektion ergab den vorderen absteigenden Ast der linken und den umgreifenden Ast der rechten Herzkranzarterie durch bindegewebig organisierte Thromben vollkommen verschlossen. Im Hauptstamm der linken Kranzarterie und an der Abgangsstelle ihres umgreifenden Astes waren frischere wandständige Gerinnsel vorhanden. Die Kammerscheidewand, die Wand des rechten und linken Ventrikels zeigten ausgedehnte Schwielenbildung. Außerdem fand sich ein haselnußgroßes Herzspitzenaneurysma mit schwieliger Wand". „Die mikroskopische Untersuchung von Stücken aus der obliterierten vorderen absteigenden Herzkranzarterie ergab die Lichtung derselben durch zellreiches Bindegewebe vollkommen verschlossen, in dem Bindegewebe Hämosiderinpigment, außerdem zahlreiche capilläre Gefäße in verschiedener Weite. Das Bindegewebe, das die Lichtung ausfüllte, ging kontinuierlich in das der Gefäßinnenhaut über. Hier war eine geringgradige Vermehrung der elastischen Fasern vorhanden. In der Media des Gefäßes war keine Texturveränderung, keine Schwielenbildung nachweisbar. Die äußeren Schichten zeigten geringgradige Infiltration mit lymphocytären Elementen hier und da. Denselben Befund zeitigte die mikroskopische Untersuchung aus dem umgreifenden Ast der rechten Kranzarterie

herausgeschnittener Stücke. Im Bereich der die Gerinnsel auf der Intima zeigenden Partien der linken Kranzarterie und ihres umgreifenden Astes erwies sich histologisch die Intima polsterförmig verdickt, und es fanden sich auf ihr Gerinnsel aufgelagert, die in ihren äußeren Schichten bereits organisiert waren".

Nach SCHMINCKE müssen diese krankhaften Veränderungen der Coronarien „als Arteriosklerose mit anschließender Gerinnselbildung in der Gefäßlichtung und folgender bindegewebiger Durchwachsung (Organisation) angesehen" werden. Der Autor setzt sich namentlich auf Grund der Tatsache, daß außerdem die Aorta umschriebene sklerotische Veränderungen, und zwar gerade *nur* im Einwirkungsbereich der erlittenen „Erschütterung" zeigte, mit aller Entschiedenheit für die traumatische Natur dieser schweren Coronarveränderungen ein.

Daß ein solches Vorkommnis indessen nicht als singuläres Ereignis ohne allgemeinere Bedeutung gewertet werden darf, belegt eine entsprechende ähnliche Beobachtung von FRAENKEL einer bei einem 29jährigen gefundenen Arteriosklerose der Bauchaorta nur in einem relativ eng umgrenzten Bezirk, welcher früher von der mittelbaren Einwirkung einer Schußverletzung betroffen worden war.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ist an dem Vorkommen einer echten Angina pectoris traumatica auch als kommotioneller Spätfolge, bzw. an der Berechtigung zur Abgrenzung eines solchen Krankheitsbildes wohl nicht mehr zu zweifeln. Pathogenetisch ordnet sich dasselbe zugleich den bisher entwickelten Anschauungen ein. Die den akuten wie den chronischen Auswirkungen der Commotio cordis am Herzmuskel als wesentliches Moment primär zugrunde liegenden funktionellen Durchblutungsstörungen wahrscheinlich vasospastischer Art müssen naturgemäß nicht nur die Ernährung der betroffenen Herzmuskelabschnitte sondern auch die der zugehörigen Gefäßwandabschnitte selbst mehr minder schwer beeinträchtigen. Letzteres wahrscheinlich um so mehr, als ja den experimentellen Befunden vom Typ der kommotionellen „anämischen Herzinfarkte" zufolge in den vom Trauma betroffenen Herzabschnitten auch die Capillargefäße, also auch wohl die Vasa vasorum in die funktionelle Blutabdrosselung einbezogen sind. Bei genügender Intensität und Dauer dieser Ernährungsstörungen kann bzw. muß es dann ebenso wie im Myokard so auch in der Wand namentlich der größeren, in ihrer Ernährung von der Funktion der Vasa vasorum stärker abhängigen Gefäße zu regressiven Veränderungen kommen. Daß diese dann ihrer Art nach in Form umschriebener arteriosklerotischer Herde mit evtl. weiteren Sekundärfolgen (Thrombose) von denen des Myokards abweichen, beruht einmal auf den Unterschieden in Bau und *Funktion* zwischen Herz- und Gefäßwand, sodann auf der gerade den menschlichen Arterien eigenen Neigung, degenerative Prozesse „arteriosklerotisch" zu gestalten. In dem letztgenannten Moment liegt wohl auch die Erklärung dafür, daß es im Experiment trotz der großen Zahl von Beobachtungen bisher nicht gelang, traumatische Coronarveränderungen nach Art der beim Menschen beobachteten zu erzeugen.

Die hier entwickelten Vorstellungen über die Angina pectoris traumatica bzw. das ihr zugrunde liegende anatomische Substrat entsprechen nun durchaus den Ansichten, die z. B. OBERNDORFER auf Grund eigener ausgedehnter Untersuchungen über die Genese der Coronarsklerose bzw. der Pathophysiologie der Angina pectoris *überhaupt* darlegt. Primär funktionelle, wahrscheinlich

spastische Vorgänge an den Coronarien führen sekundär auf dem Wege über dystrophisch-regressive Schädigungen der Gefäßwand zum anatomischen Dauerschaden und zur chronischen Dysfunktion. In diesem Rahmen stellt also die Angina pectoris traumatica nur einen Sonderfall dar durch den speziellen, eben traumatischen Anlaß der ersten funktionellen Störung, ordnet sich aber sonst grundsätzlich ebenfalls größeren Zusammenhängen der menschlichen Herzpathologie ein.

Soweit konnte also die postkommotionelle Herzdauerschädigung in ihren klinischen und anatomischen Hauptformen pathogenetisch im wesentlichen klargestellt werden als Folge einer einheitlich zugrunde liegenden akuten funktionell-ischämischen Störung durch das Trauma, welche zur charakteristischen *herdförmigen* Gewebsschädigung führt. Je nach deren Sitz und Ausdehnung (Myokard, spezifisches System, Gefäßwand) sind natürlich Schwere und Art (z. B. Reizbildung- und Leitungsstörungen) der Funktionsstörung des Herzens unterschiedlich, ebenso aber auch die Möglichkeit sekundärer, evtl. komplizierender Veränderungen (Pericarditis traumatica mit Adhäsionen, Herzinnenwandthromben mit konsekutiver Lungenembolie [Fall DIETRICH], Coronarthrombose).

Demgegenüber bedürfen jedoch noch einer besonderen Untersuchung in der menschlichen Unfallpathologie vielleicht nicht gar so seltene, bisher in ihrem unfallätiologischen Zusammenhang allerdings einwandfrei bisher nur vereinzelt durchsichtige Fälle, wie der eingangs von RUMPF und SELBACH beschriebene. Zwar fanden sich auch hier einige kleine Myokardnarben. Aber im ganzen war der autoptische Befund so geringfügig, daß er das tödliche Versagen des Herzens keineswegs „erklärt" und deshalb zur Annahme einer diffusen, histologisch allerdings nicht nachweisbaren Myokardschädigung durch das Trauma nötigt. Auch für solche Vorkommnisse gibt indes das Experiment ein wertvolles Analogon in den oben in ihrer Eigenart schon hervorgehobenen Fällen folgender Art: Einerseits schwerstes, ja meist verhältnismäßig rasch tödliches Versagen des Herzens bei ausgesprochen pathologischen Veränderungen des Elektrokardiogramms und röntgenologisch erheblicher Dilatation *ohne* sonstigen anatomischen Befund; andererseits Ausgang von grundsätzlich gleichartigen akuten kommotionellen Effekten und Entwicklung der elektrokardiographischen und röntgenologischen Dauerfolgen in grundsätzlich der gleichen Weise wie bei den Formen der experimentellen traumatischen Herzdauerschädigung mit (charakteristischem) anatomischem Befund. Gerade das letztgenannte Moment legt es nahe, auch für diese Fälle des Experimentes und die ihnen entsprechenden Vorkommnisse der menschlichen Pathologie eine Pathogenese anzunehmen, die dieselben jedenfalls den übrigen Formen des postkommotionellen Herzdauerschadens angliedert. In diesem Sinne ist in Ergänzung der bisher gemachten Ausführungen folgendes zu berücksichtigen. Wie oben gezeigt, geht jede schwere Commotio cordis mit einer oft sehr erheblichen und vielfach nachhaltigen Senkung des arteriellen Druckes einher. Da letzterer aber, sobald ein gewisser kritischer Wert unterschritten wird, schon unter (sonst) physiologischen Bedingungen von maßgebendem Einfluß auf die Größe der Coronardurchblutung ist, muß jeder wirklich schwere akute kommotionelle Effekt die Blutversorgung des *gesamten* Herzens für eine Zeitlang mehr minder schwer beeinträchtigen. Die Möglichkeit einer gewissen *diffusen* Myokardschädigung neben

und evtl. unabhängig von solchen stärkeren Grades in den umschriebenen, durch die Art der Traumaeinwirkung besonders betroffenen Bezirken ist also in jedem Fall einer erheblichen Commotio cordis gegeben. Daß dem in wirklich ausgesprochenen Fällen tatsächlich häufiger so ist, beweist die oben (S. 28, 30) näher beschriebene und von vornherein auffällige Tatsache der „Sekundärdilatation" zu einer Zeit, in der nach dem Elektrokardiogramm sich die zunächst besonders beeinträchtigten Myokardabschnitte anscheinend schon wieder (jedenfalls vorübergehend und im Rahmen der durch die allgemeine Kreislauflage gegebenen Grenzen) mehrminder weitgehend erholt haben. Diese die Sekundärdilatation im Experiment stets begleitenden erneuten und meist recht ausgesprochenen Störungen der allgemeinen Zirkulation (vgl. S. 31 und Tabelle 12) müssen aber entsprechend aller sonstigen klinischen Erfahrung die Zirkulationsverhältnisse im Herzen selbst ungünstig beeinflussen und damit den Zustand des Myokards weiterhin und evtl. kritisch verschlechtern. Im schlimmsten Fall führt dieser Circulus vitiosus zum raschen Versagen des Herzens (von uns als „kommotioneller Spättod" bezeichnet; vgl. S. 31); im günstigsten Fall erfolgt — vermutlich auf dem Wege einer vasoregulatorischen Entlastung des Herzens — vielleicht sogar wieder völlige Erholung des Herzmuskels. Setzt letztere jedoch erst spät oder unvollkommen ein, so wird eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des gesamten Myokards — unabhängig vom weiteren Schicksal der anfänglich besonders betroffenen Herzabschnitte — bestehen bleiben und mehr minder bald wiederum im Sinne eines Circulus vitiosus zur chronischen „Herzschwäche" führen müssen. Dem entspricht, daß tatsächlich im Experiment diese Fälle eines kommotionellen Spätschadens ohne sonstigen autoptischen Befund sämtlich ausgesprochene Sekundärdilatationen geboten hatten und sich in Übereinstimmung mit der klinischen Beobachtung von Rumpf und Selbach (röntgenologisch und elektrokardiographisch) von vornherein verhältnismäßig rasch progredient entwickelten.

Pathogenetisch ordnen sich danach auch diese anscheinend selteneren Formen des postkommotionellen Herzdauerschadens jedenfalls grundsätzlich dem gleichen Geschehen ein, das den häufigeren Verlaufsarten mit Ausgang in den charakteristischen anatomischen Herdbefund zugrunde liegt.

c) Komplikationen der kommotionellen Herzschädigung.

Dieser Darstellung der Pathophysiologie der klinischen Commotio cordis und ihrer Folgezustände sei abschließend, namentlich auch um etwaigen Mißverständnissen vorzubeugen, folgendes nachgetragen: Wie ausdrücklich betont, erstrebten die mitgeteilten experimentellen Untersuchungen die Klärung der *kommotionellen* Herzschädigung, d. h. der durch stumpfe Brustwandtraumen *ohne primäre „materielle Veränderungen"* (Riedinger) des Herzens oder seiner Teile hervorgerufenen akuten wie chronischen Störungen seiner Funktion. Im Interesse einer möglichst weitgehenden und zuverlässigen Auswertung der verhältnismäßig einfachen Verhältnisse des Experimentes war es dabei notwendig, auch aus dem klinischen umfangreichen Schrifttum nur die einigermaßen „reinen" Beobachtungen als Diskussionsbasis heranzuziehen und die klinische Erörterung grundsätzlich auf die kommotionelle Herzschädigung im engsten Sinne zu beschränken. Nur so schien es möglich, die Grundlagen für eine richtige Einstellung gerade zu den oft komplizierteren Verhältnissen der Praxis zu

schaffen. Im Hinblick auf letztere sei in diesem Zusammenhang jedoch kurz auf folgendes hingewiesen: Die häufigsten *kardialen* Komplikationen einer kommotionellen Herzschädigung sind gegeben in einer gleichzeitig erfolgenden *kontusionellen* oder nachträglich hinzukommenden *infektiösen*.

Erstere hat im Gegensatz zur Commotio cordis eine gewisse *Zusammenpressung* des Thorax und des Herzens zur Voraussetzung (was beim Jugendlichen ebenfalls z. B. ohne Rippenbrüche geschehen kann!) und führt dann nach *hydrodynamisch* klaren Gesetzen durch eine Art *Sprengwirkung* zur *Zerreißung* der Herzwand oder -klappen. Der weitere Verlauf hängt dann ab von Größe und Art des entstandenen Defektes, sehr wesentlich aber auch von evtl. gleichzeitig mitvorhandenen kommotionellen Herzschädigungen. Ausdrücklich hervorgehoben sei aber, daß solche nur dann zu erwarten sind, wenn die die Thorax- und Herzkompression erzeugende Gewalteinwirkung zugleich eine ziemlich hohe Geschwindigkeit besaß und damit geeignet war, einen Teil der ihr innewohnenden Wucht nach Art einer „Erschütterungswelle" (DIETRICH) auf das unter der Brustwand liegende Herz zu übertragen, bevor sich die ganze Energie der Gewalteinwirkung in der Umformungsarbeit der Brustwand und der Binnenorgane verausgabte. Praktisch wird daher eine gleichzeitige Kontusion und Kommotion des Herzens nur als Folge wirklich grober und plötzlicher Gewalteinwirkungen, also verhältnismäßig selten, zu erwarten sein.

Daß infektiöse Prozesse sich am kommotionell stärker geschädigten Herzen verhältnismäßig leicht werden einstellen können, wird gerade anhand der gewonnenen Vorstellungen über die eigentliche Pathogenese der Commotio cordis leicht verständlich. Ganz besonders werden alle mehr minder irreversibel-ischämisch geschädigten Herzabschnitte einen ausgesprochenen „Locus minoris resistentiae" für zufällig oder durch das Unfallereignis selbst in die Blutbahn gebrachte Keime bieten. Dem entspricht daher nur, daß nach dem klinischen Schrifttum infektiöse Komplikationen einer an sich primär nur kommotionellen Herzschädigung verhältnismäßig häufig, scheinbar so häufig sind, daß eben die eigentliche, primär abakterielle Natur des kommotionellen Herzdauerschadens (Perikarditis!) praktisch oft verkannt, ja grundsätzlich bis in die jüngste Zeit von mancher Seite in Zweifel gezogen wurde. Ausdrücklich sei in diesem Zusammenhang jedoch betont, daß die Durchsicht des einschlägigen Schrifttums zweifellos macht, daß vielfach eine infektiöse Genese der posttraumatisch erhobenen Befunde in Wirklichkeit nur *angenommen* wurde, und zwar offenbar aus dem Grunde, weil eine andere Entstehung auf dem Boden der bisherigen Vorstellungen über die kommotionelle Herzschädigung nicht mögich schien.

2. Diagnose.

Damit, daß auf diese Weise der gesamte Erscheinungskomplex kardiovasculärer und cerebraler Art nach stumpfen Brustwandtraumen begrifflich zureichend abgegrenzt und als einheitlich im engsten Sinne einer „Commotio cordis" seinem Wesen nach klargestellt ist, ergeben sich zugleich neben den bisher geläufigeren Merkmalen (Irregularität des Pulses!) neue und wesentliche Handhaben für die *praktische* Differentialdiagnose. *Grundsätzlich* ist bei der Unterscheidung einer Commotio cordis von den äußerlich ähnlichen *echten* traumatischen Shock- oder Kollapszuständen das größte Gewicht auf das Vorhandensein bzw. den Nachweis akuter *kardialer* Insuffizienzsymptome zu legen! Dabei ist zwar der

schließlich mittels der einfachen Betastung des Pulses mögliche Nachweis einer arteriellen Drucksenkung als *unerläßliche* Voraussetzung für die Annahme einer irgendwie klinisch bedeutsamen Commotio cordis zu fordern. Beim Fehlen von auffälligeren auskultatorisch oder palpatorisch feststellbaren Herzrhythmusstörungen ist damit jedoch noch nicht die Abgrenzung gegenüber einem anders (z. B. durch innere Blutungen oder zentrale Läsionen) ausgelösten Kollaps oder Shock möglich. Die Ergebnisse der mitgeteilten Untersuchungen geben hier indessen einen wichtigen Anhalt mit dem evtl. *positiven* Nachweis einer gleichzeitigen Erhöhung des venösen Druckes. Unter den Bedingungen der Praxis genügt zur Klärung dieser Frage die Betrachtung oder auch Betastung der großen Halsvenen. Ihre starke Füllung analog dem jedem Arzt vom Herzkranken her geläufigen Bild der „Einflußstauung" beweist mit Sicherheit eine erhebliche Erhöhung des venösen Druckes. Indes auch schon der Nachweis einer normalen venösen Füllung im scheinbaren Kollaps mit schlechtem Puls klärt die *kardiogene* Natur des Zustandes auf; oder zumindest wird daraus ersichtlich, daß neben evtl. vorhandenen anderen Verletzungsfolgen das Herz als solches von dem erlittenen Insult mitbetroffen und jedenfalls momentan in seiner Funktion geschädigt ist.

Ganz ebenso kommt dem *positiven* Nachweis einer *„akuten traumatischen Herzdilatation"* der Wert eines *entscheidenden* diagnostischen Befundes im Sinne der Commotio cordis zu. Im Hinblick auf die experimentellen Erfahrungen über den eigentümlichen zeitlichen Ablauf der traumatischen Herzdilatation („Sekundärdilatation"!) ist es jedoch zu diesem Zweck erforderlich, in allen einschlägigen Fällen die Herzgrößenverhältnisse mit besonderer Aufmerksamkeit während der ersten Stunden und auch Tage nach dem Unfall *mehrfach* genau zu untersuchen. Wenn angängig, sollte dies in Form möglichst baldiger und *wiederholter* Röntgenaufnahmen geschehen, eine Forderung, der heute zudem wohl wenigstens an größeren Krankenhäusern oder Kliniken mit Hilfe eines transportablen Röntgenapparates ohne eine Belästigung oder gar Gefährdung selbst Schwerverletzter leicht genügt werden kann.

Praktisch differentialdiagnostisch ist auch das Ergebnis der mitgeteilten Untersuchungen insofern wesentlich, als die Erscheinungen der Commotio cordis im Experiment stets *sofort* nach der Gewalteinwirkung einsetzen und schon *nach wenigen Sekunden voll* ausgeprägt sind. *Grundsätzlich* von ihnen zu unterscheiden sind daher alle etwa erst *einige Zeit* (Minuten!) nach dem Unfallereignis auftretenden äußerlich etwa ähnlichen Symptome. Denn bei diesen handelt es sich dann entweder lediglich um stärkere, an sich aber normale Schreckreaktionen mit dem Gefolge cerebral ausgelöster kardiovasculärer Störungen (Herzklopfen, Aussetzen des Pulses, Ohnmachten), oder um die Zeichen innerer Blutungen. In dieser Beziehung liegen jedenfalls die Verhältnisse für die Commotio *cordis* ganz gleich denen, wie sie besonders REICHARDT für die Commotio *cerebri* in überzeugender Weise präzisiert hat.

Die *elektrokardiographische* Untersuchung eines von einem stumpfen Brustwandtrauma Betroffenen wird zwar in der Praxis aus äußeren technischen Gründen meist nicht sofort durchführbar sein. Trotzdem sollte eine solche dann baldmöglichst wenigstens in allen jenen Fällen nachgeholt werden, bei denen unter Berücksichtigung der oben entwickelten Gesichtspunkte Verdacht einer erfolgten Commotio cordis begründet erscheint. *Grundsätzlich* zu fordern ist

dagegen die rasche und während der ersten Zeit nach dem Unfall *mehrfach* zu wiederholende elektrokardiographische Kontrolle stets dann, wenn der Verletzte noch etwa ein oder mehrere Stunden nach der Gewalteinwirkung bei der Krankenhausaufnahme subjektive oder objektive Symptome einer erlittenen Commotio cordis oder gar ein sonst unklares, evtl. bedrohliches Bild kardiovasculärer Insuffizienz bietet. Denn selbst wenn die akutesten und aufdringlichsten allgemeinen und kardialen Erscheinungen schon abgeklungen sein mögen, so wird auch dann noch nach dem Ergebnis des Tierversuches gerade das Elektrokardiogramm zweifellos oft für die Beurteilung der Sachlage entscheidende Befunde ergeben. Der Nachweis z. B. einer stärkeren Pulsbeschleunigung als Folge einer zwar *regulären*, aber *abnormen* (heterotopen) Reizentstehung im Herzen entscheidet gegen die Annahme einer gewöhnlichen, etwa durch einen Shock oder Kollaps bedingten Tachykardie, und macht auch eine solche aus psychisch-reaktiven Ursachen recht unwahrscheinlich. Mit Hilfe des Elektrokardiogramms wird auch die Beurteilung etwa bestehender, klinisch bei erregter Herzaktion ja oft so schwer zu bewertender „Pulsunregelmäßigkeiten" möglich sein. Eine *echte* Rhythmusstörung, sei es durch Überleitungsstörungen in Form von partiellem Block, sei es auf dem Boden einer paroxysmalen Extrasystolie oder einer Bigeminie oder gar in Form einer „totalen Irregularität" spricht eindeutig im Sinne einer kommotionellen *Herz*schädigung. Umgekehrt käme dem Nachweis einer gewissen, aber besonders stark ausgeprägten respiratorischen Arrhythmie oder auch einer „vagalen", bei „vegetativ Labilen" nicht so seltenen Pulsunregelmäßigkeit gar keine, und ebenso auch dem Befund nur *vereinzelt* in den Normalrhythmus eingeschalteter Extrasystolen wegen der großen Häufigkeit derselben auch bei Herzgesunden jedenfalls *keine wesentliche* positive Bedeutung im Sinne einer Commotio cordis zu.

Aber auch bei regulärer Schlagfolge mit normaler Frequenz kann das Elektrokardiogramm sogar schwerste Herzfunktionsstörungen aufdecken, die sonst klinisch nicht erfaßbar sind und meist nicht einmal mit einiger Wahrscheinlichkeit gemutmaßt werden können. Gerade in solchen Fällen erweist sich das elektrokardiographische Verfahren als unersetzlich, wenn es z. B. gelingt, in Gestalt der charakteristischen Aufsplitterungen, Verbreiterungen und Deformierungen der QRS-Gruppe *intraventrikuläre* Leitungsstörungen nachzuweisen; oder wenn Veränderungen im Sinne der ausführlich beschriebenen „einfachen" wie „spezifischen" Kammerkomplexatypien erhebliche oder gar schwerste Funktionsstörungen des eigentlichen Myokards offenbaren. Indessen selbst leichtere derartige Herzschädigungen sind der elektrokardiographischen Diagnose zugänglich, besonders unter der Voraussetzung, daß die Untersuchung der Herzstromkurve in kürzeren Intervallen mehrfach wiederholt wird. Beim Vergleich der nacheinander gewonnenen Kurven treten dann nämlich auch geringere und an sich sonst vielleicht in ihrer Bedeutung fragliche Abweichungen bzw. Veränderungen deutlicher hervor. Zudem erweist sowohl eine Rückbildung wie auch eine fortschreitend stärkere Ausprägung solcher Besonderheiten dieselben als Ausdruck abnormer *Vorgänge* und unterscheidet sie eben damit von *konstanten*, aber für die Herzfunktion bedeutungslosen *bloßen Eigenheiten* der Herzstromkurve des Betreffenden. Ja auch bei gröberen und an sich eindeutig pathologischen Formabweichungen des Elektrokardiogramms ermöglicht eigentlich die wiederholte Kontrolle überhaupt erst die Diagnose einer durch das

voraufgegangene *Trauma bedingten*, also kommotionellen Herzschädigung. Denn an sich ist durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, daß selbst ziemlich ausgesprochen pathologische Abweichungen des Elektrokardiogramms schon vor dem Unfall, und zwar evtl. tatsächlich latent bestanden. Ändern sich nun die erhobenen Befunde z. B. während der ersten Zeit nach dem Trauma wesentlich, ganz gleichgültig ob regressiv oder progressiv, so ist damit bewiesen, daß die pathologische Form der Herzstromkurve als Ausdruck eines *frischen*, noch nicht abgeschlossenen Krankheits*prozesses* und damit praktisch wohl meist als Unfallfolge zu werten ist. Ein von vornherein *konstantes* Verhalten eines nach einem Brustwandtrauma erhobenen pathologischen elektrokardiographischen Befundes macht dessen ursächlichen Zusammenhang mit dem erlittenen Unfall dagegen grundsätzlich recht unwahrscheinlich.

Ebenso sollte natürlich auch die genaue *klinische* Untersuchung des Verletzten, namentlich wenn die akuten Zeichen der Commotio cordis schwerere waren, während der folgenden 8—14 Tage wiederholt, am besten wohl täglich vorgenommen werden, und vor allem sollte sie sich nicht auf das Herz beschränken. Denn z. B. der Nachweis leichter oder sogar ausgesprochener, sonst aber nicht erklärlicher Temperaturerhöhungen und ebenso der Befund einer sonst nicht verständlichen Leukocytose müssen nach den anderweitigen Erfahrungen beim Herzinfarkt den dringenden Verdacht auf, sei es mehr diffuse, sei es mehr umschriebene *nekrotische* Vorgänge im Herzmuskel nahelegen. Bei sorgfältiger klinischer Beobachtung wird sich dann eine solche Vermutung den Ergebnissen des Experimentes und den oben genannten Literaturangaben zufolge wohl nicht so selten durch den Befund eines, allerdings oft recht flüchtigen, *perikardialen Reibens*, namentlich wenn es nach Art der klassischen „Pericarditis episthenocardica" nur an eng umschriebener Stelle hörbar ist, objektivieren lassen. Ebenso darf auch blutiger Auswurf (Rimbaud), besonders wenn er erst einige Tage nach dem Trauma auftritt, nicht immer einfach auf eine *Lungenverletzung* bezogen werden. Vielmehr ist durchaus damit zu rechnen, daß in Wirklichkeit ein Lungeninfarkt vorliegt, und zwar ausgehend von einem Thrombus, der sich am Endokard im Bereich traumatisch geschädigter und „myomalazisch" veränderter Herzmuskelpartien gebildet hat (Dietrich). Die Deutung aller solcher Befunde wird klinisch zwar eine wesentliche Stütze finden, wenn anginöse Schmerzen bestehen oder doch nach dem Unfall anfangs zeitweilig bestanden haben. Mit allem Nachdruck muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß solche selbst bei ausgedehnten Herzinfarkten oder anders bedingten Herzmuskelnekrosen gänzlich fehlen können. Gerade aber dann erweist sich wiederum das elektrokardiographische Verfahren allen anderen überlegen und unersetzlich, wie hier nochmals betont und wegen der praktischen Wichtigkeit anhand einer eigenen analogen Beobachtung bei einem Fall erfolgreich genähter Herzstichverletzung belegt werden soll. Bei völligem Fehlen aller entsprechenden subjektiven und objektiven Symptome, bei einem schon wieder ausgezeichneten Allgemeinzustand des Verletzten und vollkommen normaler Herztätigkeit, und sogar *entgegen* dem autoptisch während der Operation von dem Chirurgen gewonnenen Eindruck mußte schon auf Grund der ersten elektrokardiographischen Untersuchung (7 Tage nach der Verletzung) die Diagnose auf eine *Durchtrennung* des *Hauptastes* der *linken Kranzader* gestellt werden. Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich zwar zunächst, namentlich was das Herz

anbelangt, durchaus günstig, obgleich in der Herzstromkurve sich das typische Bild des Übergangs eines frischen Infarktes in die Herzschwiele mehr und mehr herausbildete. Tatsächlich wurde dann späterhin die elektrokardiographische Diagnose nach dem durch eine vom Herzen ausgegangene cerebrale Embolie erfolgten Tode durch den autoptischen Befund eines großen spitzennahen Herzaneurysmas in vollstem Umfang bestätigt.

Gerade derartige eindrucksvolle Beobachtungen lassen erwarten, daß das Elektrokardiogramm die weitere Kenntnis und praktische Erkenntnis analog auch nach *stumpfen* Brustwandtraumen sich entwickelnder und evtl. mehr minder subjektiv symptomloser schwerer Folgezustände am Myokard wesentlich fördern wird. Voraussetzung ist jedoch, daß entgegen dem vielfach noch geübten Verfahren, die Herzstromkurve nicht nur in einer, sondern *grundsätzlich* in den drei üblichen Ableitungen aufgenommen wird; denn die charakteristischen oder überhaupt krankhaften Formänderungen brauchen sich nicht oder nur wenig in einzelnen Ableitungen auszuprägen. Ausdrücklich betont werden muß ferner, daß das *Fehlen* der als charakteristisch gewerteten Abweichungen der Herzstromkurve auch in allen drei Ableitungen *nicht mit Sicherheit* irreversible kommotionelle Myokardschädigungen ausschließt. Denn die *Möglichkeit*, daß solche auch elektrokardiographisch „stumme" Zonen betroffen haben, muß immerhin zugegeben werden. Auf Grund eigener Erfahrungen möchte ich jedoch ebenso wie andere neuere Autoren (z. B. auch jüngst BORGARD und HERMANNSEN) die *praktische* Bedeutung solcher auch elektrokardiographisch stummer Zonen *sehr gering* einschätzen. Namentlich dann nicht, wenn am Zwischenstück (zwischen S und T) auch besonders die feineren Formabweichungen genügend (aber kritisch!) berücksichtigt werden. Ein zuverlässiges Urteil wird allerdings gerade in solchen Fällen zumeist nur auf Grund mehrfacher Untersuchungen möglich.

Unter Berücksichtigung der hier entwickelten Gesichtspunkte wird die Diagnose einer Commotio cordis unter den Verhältnissen der Praxis im allgemeinen mit genügender Wahrscheinlichkeit, nach Krankenhaus- oder Klinikaufnahme des Verletzten sogar wohl mit ziemlicher Sicherheit gestellt bzw. abgelehnt werden können.

Ebenso dürfte es anhand der vorstehenden Ausführungen möglich sein, den Übergang der *akuten* kommotionellen Herzschädigung in den *chronischen* postkommotionellen Herzschäden zureichend und vor allem rechtzeitig zu erkennen. Erheblich größere Schwierigkeiten wird dagegen die Diagnose eines *traumatischen* Herzschadens dann bieten, wenn beim Vorliegen sonstiger klinischer, röntgenologischer und elektrokardiographischer Zeichen chronischer Myokardveränderungen der Kranke erst einige Zeit nach dem als Ursache angeschuldigten Unfall in die Beobachtung des Arztes kommt. Abgesehen von der entscheidenden Bedeutung der Anamnese gerade bezüglich der etwaigen akuten kommotionellen Erscheinungen, auf die jedoch weiter unten im gerichtsärztlichen Abschnitt noch genauer eingegangen wird, ist die Berücksichtigung folgender Umstände vielleicht von einigem Wert: Übereinstimmend entwickeln sich nach den Erfahrungen des Experimentes wie den Angaben der Literatur (z. B. in den Fällen von RIEGEL, HUSTEN, RUMPF und SELBACH, MENDELSSOHN, SCHMINCKE) die subjektiven wie objektiven Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz verhältnismäßig rasch, jedenfalls sicher innerhalb der ersten 2—3 Monate nach dem

Unfall in allen fortschreitenden Fällen. Ein erheblich längerer beschwerde- oder erscheinungsfreier Zeitraum zwischen Trauma und Auftreten der ersten Zeichen des Myokardschadens macht dagegen die Annahme eines traumatischen Ursprungs desselben von vornherein ziemlich unwahrscheinlich. Weiterhin stimmen Tierversuch und klinische Beobachtung darin überein, daß ihrer Art nach die postkommotionelle Herzinsuffizienz zumeist allein oder jedenfalls wesentlich den Charakter des *Rechts*versagens trägt. Im allgemeinen wird daher der Arzt also beim Vorliegen von Symptomen, die auf eine alleinige oder doch ganz überwiegende Insuffizienz des linken Ventrikels (z. B. erhebliche Lungenstauung bei fehlender abdomineller Stauung) hindeuten, mit der Annahme eines postkommotionellen Herzschadens zurückhaltender sein müssen.

In diesem Zusammenhang sei hier auf einige andere Fragen eingegangen, die in ihrer klinischen Wertigkeit schon stark umstritten, diagnostisch jedenfalls zu den undankbarsten und unbefriedigendsten Aufgaben der ärztlichen Stellungnahme zu einem angeblichen traumatischen Herzleiden gehören: So spielen namentlich gelegentlich von rechtlichen Entschädigungsansprüchen für die Folgen eines erlittenen stumpfen Brusttraumas sehr häufig von seiten des Verletzten kardiale Beschwerden eine Rolle, im wesentlichen charakterisiert als in der Herzgegend, besonders bei Anstrengungen auftretende, oft als sehr erheblich geschilderte Schmerzen. Im Schrifttum und in der Gutachterpraxis wird dieser Beschwerdekomplex meist ziemlich summarisch unter dem Begriff der „*traumatischen Herzneurose*" oder ähnlichem zusammengefaßt und dann entsprechend der Einstellung des einzelnen Autors zur Frage der „traumatischen Neurose", bzw. der „Neurosen" überhaupt bewertet. Es kann zwar keinem Zweifel unterliegen, daß tatsächlich sehr oft derartige Symptome im Sinne einer echten Neurose aufzufassen sind, d. h. als kardiale Beschwerden, die auf dem Wege irgendwelcher (keineswegs nur immer grob „rentensüchtiger"!) Vorstellungen bzw. Erlebensinhalte teils aus dem akuten kommotionellen Erlebnis „fixiert", teils aus dem jedem Menschen durch die eigene Alltagserfahrung grundsätzlich gegebene Erleben kardialer Mißempfindungen „provoziert" werden. Bei einem gewissen Teil solcher, sicher oft ohne zureichende Begründung, als neurotisch angesprochener Beschwerden handelt es sich aber doch in Wirklichkeit um den Ausdruck einer *organischen* Herzschädigung, deren subjektives Erleben dann allerdings oft genug „neurotisch" überbaut sein mag. Als solche organische Ursachen kommen jedenfalls zwei Möglichkeiten sicher öfter in Betracht, als bisher wohl angenommen wurde. Einmal kann es sich bei den genannten Beschwerden um leichtere und atypische und eben deshalb differentialdiagnostisch so schwer zu beurteilende Formen einer „*Angina pectoris traumatica*" handeln. Jedenfalls ist im Hinblick auf das oben Erörterte wohl mit einer größeren Häufigkeit gerade auch leichter Grade einer solchen zu rechnen, namentlich wenn die Beschwerden sich nur während körperlicher Anstrengungen, also etwa in der klinisch geläufigen Art einer „Angine d'effort" einstellen. Praktisch sollte jedenfalls in solchen Fällen die Differentialdiagnose gegenüber einer Angina pectoris traumatica sehr sorgfältig und nach Möglichkeit auch elektrokardiographisch geprüft werden.

Schon von anderer Seite (Koch, Stern) ist jedoch darauf aufmerksam gemacht worden, wie solche posttraumatischen, oft stark neurotisch anmutenden kardialen Beschwerdenkomplexe schmerzhafter Art noch eine andere organische

Ursache haben können: Daß *Perikardadhäsionen*, abgesehen von den bekannten groben Störungen der Herzarbeit, bei „stärkerer" oder „erregter" Herz- und Atemtätigkeit zu subjektiven Beschwerden in Form kardialer Mißempfindungen oder ausgesprochener Schmerzen führen können, ist durch die klinische Erfahrung bekannt und verständlich, wird aber praktisch meist nicht genügend bedacht. Die Vermutung der genannten Autoren, daß dementsprechend sicher manche solcher zunächst als traumatische Neurose bewerteter Beschwerden in Wirklichkeit Folge bzw. Ausdruck einer Pericarditis traumatica adhaesiva sind, scheint nach dem oben über die Pericarditis traumatica Dargelegten durchaus berechtigt. Praktisch sollte jedenfalls auch mit dieser Möglichkeit häufiger gerechnet werden, als es bisher geschieht; und zwar um so mehr, als die Diagnose perikardialer Adhäsionen heute röntgenologisch bei entsprechender optimaler (!) Technik (kurzzeitige und doch zugleich scharf gezeichnete Aufnahmen) und besonders unter Zuhilfenahme des Röntgenkymogramms (am besten wohl auch während des Preßdruckversuches nach BÜRGER) doch des öfteren positiv möglich sein wird.

Solche Perikardadhäsionen kommen aber außerdem in Frage als organische Ursache der ebenfalls recht häufig *als Traumafolge geltend gemachten Extrasystolen*, bzw. der mit solchen verbundenen und von dem Kranken oft recht unangenehm empfundenen Beschwerden. Da aber Extrasystolen ganz zweifellos gerade bei den zur Neurose neigenden vegetativ Labilen so außerordentlich häufig und differentialdiagnostisch mißlich sind, ist es gerade im Hinblick auf die Praxis nicht unangebracht, auf folgendes hinzuweisen: Die üblichen harmlosen, d. h. nicht „organischen" Extrasystolen pflegen unter körperlicher Anstrengung so gut wie immer für einige Zeit zu schwinden oder jedenfalls an Zahl zurückzugehen. Umgekehrt zeigen Extrasystolen bei sonst myokardgeschädigten Herzen, also solche wahrscheinlich „organischen" Charakters, wie namentlich auch eigene ausgedehnte Erfahrungen anhand des Belastungs-Elektrokardiogramms lehren, zumeist keine Zurückdrängung durch die Arbeitstachykardie, sondern oft trotz derselben vielmehr eine Steigerung. Ja nicht so selten, und gerade bei den durch Perikardadhäsionen ausgelösten wäre dies zu erwarten, treten solche „organischen" Extrasystolen überhaupt erst bei und nach körperlichen Anstrengungen vorübergehend und oft begleitet von stärkeren subjektiven Beschwerden, im Elektrokardiogramm in die Erscheinung. In unklaren Fällen dürfte sich daher unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte die Frage einer traumatischen Extrasystolie wohl doch öfter mit praktisch genügender Sicherheit entscheiden lassen.

Ein Gleiches gilt schließlich wohl auch für die im Schrifttum ebenfalls recht umstrittene *„traumatische Tachykardie"* im Sinne einer kommotionellen *Spät*folge am Herzen. Zunächst wird auch hier am ehesten mit Hilfe des Elektrokardiogramms die Grundfrage geklärt werden können, ob die Pulsbeschleunigung nomotopen oder heterotopen Ursprungs ist. Im letzteren Fall schaltet dann jedenfalls eine psychisch-reaktive Genese im Sinne einer Unfallneurose praktisch schon weitgehend aus. Beim Vorliegen einer „echten" paroxysmalen Tachykardie wird dann wiederum die körperliche Belastungsprobe oft weiterhelfen können; denn erfahrungsgemäß pflegt die paroxysmale Tachykardie durch eine Steigerung der Herztätigkeit nicht hervorgerufen zu werden, sondern ist durch ihre Unabhängigkeit von solchen Momenten bis zu einem gewissen Grade gekennzeichnet.

Durch körperliche Anstrengung auslösbare heterotope Tachykardien werden daher wohl meist als etwas Besonderes gewertet werden müssen und würden z. B. auf dem Boden einer Perikardadhäsion oder auch einer Coronarsklerose (HOCHREIN) ihre Erklärung finden im Sinne einer „organischen" Bedingtheit. Auf diesem Wege werden sich also wohl Handhaben finden lassen, die im Einzelfall unter Berücksichtigung der sonstigen Umstände die Entscheidung für oder gegen eine echte „traumatische Tachykardie" mit einiger Sicherheit ermöglichen. Zugleich aber wird es auch möglich sein, in dieser Art zu einer zuverlässigen klinischen Allgemeinerfahrung darüber zu kommen, ob die ganz ablehnende Haltung, die unter anderen namhaften Forschern auch THIEM in bezug auf das Vorkommen einer echten traumatischen Tachykardie noch zuletzt eingenommen hat, wirklich zu Recht besteht.

3. Prognose.

Nach den Eindrücken des Tierversuches und den damit übereinstimmenden Erfahrungen der Unfallpathologie (RIEDINGER) ist die Prognose der leichteren und mittelschweren Commotio cordis *quoad vitam* durchgehends gut, aber auch bei den wirklich ausgesprochenen und zunächst akut bedrohlichen Fällen in der Mehrzahl günstig. Bei den letzteren ist aber immerhin mit der Möglichkeit zu rechnen, daß selbst nach Abklingen der ersten bedrohlichen Erscheinungen dann doch noch im Laufe der folgenden Stunden der Tod eintritt. In dieser Hinsicht dürfte sich prognostisch nach den eindrucksvollen Beobachtungen des Tierversuches das Verhalten der Herzgröße als wesentlich erweisen · eine mehrere Stunden nach dem Unfall unverändert fortbestehende oder gar erneut zunehmende Herzdilatation sollte jedenfalls als Warnungszeichen einer drohenden Gefahr nicht unbeachtet bleiben.

Quoad sanationem, d. h. also speziell in bezug auf die Entwicklung eines postkommotionellen Herzdauerschadens müssen wohl ebenfalls die leichteren Grade akuter kommotioneller Effekte als prognostisch durchaus günstig bewertet werden. Die Erfahrungen des Experimentes und die im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen berechtigen sogar zu der Auffassung, daß auch die mittelschweren Fälle von Commotio cordis zu allermeist und selbst die ausgesprochen schweren oft genug abklingen, ohne am Herzen einen dauernden Schaden funktioneller oder organischer Art zu hinterlassen (vgl. z. B. den S. 62 zitierten Fall RIEDINGERs). Im allgemeinen ist daher nur nach wirklich erheblichen und nachhaltigen akuten kommotionellen Erscheinungen die Entwicklung eines traumatisch chronischen Herzschadens zu besorgen. Von Bedeutung scheint in dieser Hinsicht indes außerdem noch die *Art* der akuten kommotionellen Herzfunktionsstörung zu sein: Überleitungsstörungen (Fall von *Rumpf* und SELBACH) und besonders alle klinischen (und evtl. elektrokardiographischen) Symptome der oben eingehend erörterten Art im Sinne eines „funktionellen Herzinfarktes" (Fall von SCHMINCKE) scheinen nach den übereinstimmenden Erfahrungen des Experimentes und der menschlichen Unfallpathologie eine besonders vorsichtige Prognose zu verlangen. Ganz in Übereinstimmung damit hebt z. B. auch RIMBAUD in seinem Referat in bezug auf Entwicklung und Verlauf eines chronischen Herzleidens das Auftreten einer traumatischen Perikarditis als besonders ungünstiges prognostisches Moment hervor. Im Einzelfall wird dann weiterhin das Verhalten der Herzgröße, bzw. der traumatischen akuten

Dilatation auch gerade unter den Verhältnissen der Praxis brauchbare prognostische Handhaben für den weiteren Krankheitsverlauf geben: Eine Zunahme derselben gar schon in der ersten Woche nach dem Unfall kündigt wohl zumeist nach den übereinstimmenden Feststellungen des Experimentes und der klinischen Beobachtung ein baldiges Versagen des traumatisch geschädigten Herzens an. In den übrigen Fällen scheint zwar die Prognose des postkommotionellen Myokardschadens im ganzen eine leidliche zu sein, bzw. ist nach dem Stande der heutigen klinischen Erfahrung schwer zu beurteilen, da eben im Schrifttum zumeist und begreiflicherweise nur die ungünstigen Ausgänge Erwähnung finden. Die vorliegende Kasuistik zeigt indessen, daß der Tod am Herzversagen einige Zeit nach dem Trauma doch häufiger eintritt, und zwar anscheinend verhältnismäßig schnell, sobald überhaupt erst einmal erheblichere Erscheinungen eines Herzleidens manifest geworden sind. Jedenfalls äußert sich z. B. auch RIMBAUD dahin, daß in den schweren Fällen in der Mehrzahl "... après des alternatives d'amélioration et d'hyposystolie, la mort survient au bout de quelques années par défaillance cardiaque". Oder zumindest "le sujet est et reste atteint d'une affection cardiaque", welche fast immer die völlige körperliche Arbeitsunfähigkeit bedingt.

Daß jede komplizierende Infektion des kommotionell geschädigten Herzens die Prognose sowohl quoad vitam wie quoad sanationem erheblich verschlechtert, ist leicht verständlich. Praktisch fast noch wichtiger scheint indessen die ungünstige prognostische Bedeutung einer schon vorher bestehenden Herzerkrankung, und zwar auch reiner Klappenfehler. Denn die Durchsicht des Schrifttums lehrt, daß die Träger von bis dahin voll kompensierten Klappenfehlern durch stumpfe Brustwandtraumen nicht nur akut besonders stark gefährdet sind, sondern auch ganz auffallend häufig rasch einer irreparablen Dekompensation erliegen.

4. Therapie.

Der Nachweis, daß dem ganzen Symptomenkomplex der Commotio cordis primär eine *plötzliche Insuffizienz des Herzens* zugrunde liegt, nötigt zu der klaren und allerdings neuen Forderung, das *Herz selbst* auch in den Mittelpunkt der Behandlung dieser oft akut-bedrohlichen Zustände zu stellen: Auf die Kontraktilität des nicht hypertrophischen Herzmuskels sicher und schnell wirkende Mittel stehen bisher nicht zur Verfügung, bzw. es erscheinen in Frage kommende Medikamente, wie etwa das Strophantin, wegen ihrer gleichzeitigen Förderung der Automatie untergeordneter Zentren bei der schon so hohen Flimmerbereitschaft des kommotionell geschädigten Herzens gefährlich oder zumindest zweischneidig. Das ganze therapeutische Bemühen muß daher namentlich unter den Verhältnissen der Praxis darauf abgestellt sein, das Herz in dem so labilen Zustand der Schwächedilatation nach Erleiden einer Commotio cordis durch *absolute Ruhe* des Verletzten vor jeder zusätzlichen oder erneuten Belastung zu bewahren. Aus diesem Grunde sollten auch sonst vielleicht angezeigte chirurgische Maßnahmen wegen anderweitiger gleichzeitiger Verletzungsfolgen, wenn irgend möglich, hinausgeschoben und jedenfalls unter allen Umständen eine weitere Herzschädigung durch die Narkose (Chloroform!) vermieden werden.

Die Gefahr einer erneuten und zusätzlichen Belastung des Herzens ist jedoch auch dann gegeben, wenn gemäß der zur Zeit geltenden Auffassung einer im

wesentlichen shockartigen Natur der Commotio cordis auf medikamentösem Wege versucht wird, den vermeintlich gesunkenen Vasomotorentonus zu heben: Durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes und noch mehr wohl durch die gleichzeitige Ausschwemmung der Blutdepots mit der Folge eines gesteigerten venösen Zustromes zu dem schon insuffizienten Herzen wird dieses erneut erheblich belastet, und damit evtl. die Gefahr einer *deletären Überdehnung* desselben heraufbeschworen. Demgegenüber lassen die gewonnenen Kenntnisse vielmehr den Versuch einer *Entlastung* speziell des meist besonders betroffenen rechten Herzens angezeigt erscheinen. Am einfachsten und wirksamsten geschieht dies zweifellos in Form eines ausgiebigen *Aderlasses*, wie er sich sonst bei Zuständen akuter Rechtsinsuffizienz so oft bewährt, und übrigens (nach ASCHNER) in der älteren Medizin als wesentliche Behandlungsmethode der Commotio cordis geübt worden sein soll.

Besondere therapeutische Anzeigen lassen sich darüber hinaus aus den gewonnenen Kenntnissen herleiten z. B. für die kommotionelle *Pulsbeschleunigung stärkeren* Grades. Denn dabei handelt es sich, wie oben ausgeführt, wohl immer um heterotope Rhythmusstörungen ganz nach Art der klinisch sonst geläufigen paroxysmalen Tachykardien, mit deren Umschaltung auf Normalrhythmus sich im Tierversuch der ganze bedrohliche Zustand stets und meist schlagartig wandelt. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, solche erheblicheren posttraumatischen Tachykardien nicht etwa als gewöhnliches *Begleit*symptom eines „Shocks" oder Kollapses hinzunehmen, sondern mit den zur Behandlung der paroxysmalen Tachykardie zur Verfügung stehenden Mitteln mit *allem Nachdruck* zu bekämpfen. In erster Linie sind hier, weil auch in der Praxis stets anwendbar, einige einfache Maßnahmen zu nennen, die auf nervösem Wege häufig derartige Anfälle kupieren: Am meisten erprobt ist wohl der Vagus- bzw. richtiger Carotis-Sinus-Druck und der Bulbus-Druck. In der Praxis versagen diese einfachen Handgriffe anscheinend allerdings oft, und zwar zweifellos deshalb, weil sie mit Rücksicht auf den Patienten zu schwach ausgeführt werden. Ebenso — und gleichfalls auch am Bewußtlosen anwendbar! — sind auf Grund größerer günstiger Erfahrungen von ROEMHELD als recht wirksam empfohlenen Pinselungen der Rachenhinterwand und vor allem Magenspülungen. Bei längerdauernden Zuständen erheblicher kommotioneller Tachykardie und beim Versagen der vorgenannten Maßnahmen sollte dann unbedingt der Versuch einer *Chininbehandlung* nach WENCKEBACH mittels intravenöser Injektion von 0,2 bis (maximal!) 0,7 g Chininum bihydrochloricum carbamidatum Merck oder mittels 0,5—0,75 g Chininurethan (nach STEPP) gemacht werden. Die neuerdings zur Kupierung der paroxysmalen Tachykardie empfohlene subcutane Verabfolgung von 0,02 g Apomorphin scheint für die Behandlung der kommotionellen Tachykardie nicht unbedenklich, weil das Mittel nach den Untersuchungen von SCHÖNE gleichzeitig die Coronardurchblutung ungünstig beeinflußt.

Aus dem gleichen Grunde scheint auch die in der Praxis in solchen Situationen zur „Beruhigung des Herzens" so viel verordnete Eisblase auf die Herzgegnd nicht unbedenklich. Denn unsere Kenntnisse über deren Einwirkungsweise auf das Herz sind zwar recht unsicher. Es ist aber doch sehr wahrscheinlich, daß — unter anderem — auf dem Wege einer Umstellung des Coronartonus die Durchblutung des Herzmuskels durch die örtliche Kälteapplikation *herabgesetzt* wird. Da zudem auch sonst der Wert dieses Verfahrens von guten Beobachtern

zumindest skeptisch beurteilt wird, scheint seine Anwendung bei der Commotio cordis um so weniger ratsam. Auf Grund der gewonnenen Anschauungen wären, namentlich beim Vorliegen anginöser Symptome, entsprechend der sonstigen klinischen Erfahrungen ebenso wie im stenokardischen Anfall vielmehr *warme* Kompressen auf die Herzgegend angezeigt.

Unter den übrigen kommotionellen Rhythmusstörungen ist vielleicht der oben erwähnten Beobachtung JERVELLS zufolge das traumatische Vorhofflimmern einer spezifischen Behandlung, nämlich mittels Chinin, bzw. Chinidin zugänglich. Mit Rücksicht auf die herzmuskellähmenden Eigenschaften dieser Medikamente sollte man aber von ihnen wohl nur dann Gebrauch machen, wenn die totale Irregularität nicht nach einiger Zeit spontan erlischt, oder wenn die Kammerschlagfrequenz bedenklich noch liegt. Sonst scheint es im akuten Stadium vielmehr besser, wie auch sonst in der Klinik, zunächst nur die zirkulatorisch ja stets ungünstige hohe Frequenz der Ventrikelaktion durch Digitalis evtl. in Kombination mit Physostigmin (nach WENCKEBACH) auf ein erträgliches Maß herabzudrücken, und dann erst den Versuch einer Entflimmerung mittels der Chininmittel zu unternehmen.

Für eine besondere Behandlung der auf Leitungsstörungen beruhenden kommotionellen Arrhythmien stehen einigermaßen verläßliche Mittel nicht zur Verfügung. Vermieden werden sollten jedenfalls unter solchen Umständen alles, was etwa die Frequenz der Reizbildung im Sinusknoten erhöht und damit möglicherweise durch stärkere Beanspruchung des spezifischen Systems in auch sonst oft beobachteter Weise den Grad der Überleitungsstörung evtl. in gefährlichem Maße (ADAM-STOKEScher Anfall!) verschlimmert, also wiederum körperliche Anstrengungen jeder Art und die Verabfolgung stärker pulsbeschleunigender Analeptica. Beim Auftreten wiederholter und *bedrohlicher* ADAM-STOKEScher Anfälle ist dagegen wohl den Ausführungen von WENCKEBACH und WINTERBERG folgend als *ultima ratio* die intravenöse Strophantinmedikation gerechtfertigt, namentlich wenn sie *langsam* und in Kombination mit einem coronarerweiternden Mittel (also z. B. mit Euphyllin in hypertonischer Dextroselösung) erfolgt.

Schließlich verpflichtet die Tatsache, daß sich das Herz und damit die Zirkulation auch von sehr schweren kommotionellen Funktionsstörungen in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen im Experiment meist und sogar weitgehend erholt, dazu, bei länger andauernden bedrohlichen Erscheinungen (Bewußtlosigkeit!!) nach stumpfen Brustwandtraumen durch künstliche bis zur absoluten Hoffnungslosigkeit fortgesetzte Atmung zu versuchen, der endgültigen Erstickung vorzubeugen und einen Notkreislauf aufrecht zu erhalten. Im schlimmsten Falle sollte man im Hinblick auf die Möglichkeit bzw. Wahrscheinlichkeit traumatischen Kammerflimmerns vor der *intrakardialen Injektion von Adrenalin* (evtl. auch Kardiazol oder Sympatol) als vor einem ultimum refugium (aber nur als solchem!) nicht zurückschrecken, um nach WENCKEBACH und WINTERBERG) „das Herz zu neuem Schlagen anzuregen, wenn es von Flimmern ergriffen, seine Tätigkeit eingestellt hat". Der Entschluß zu diesem vielen Ärzten gewiß noch nicht geläufigen und zunächst einige Überwindung kostenden Eingriff ist in solchen Situationen um so gerechtfertigter, als nach den beiden gerade auf diesem Gebiete so erfahrenen Autoren die intrakardiale Applikation als letztes Mittel auch beim schweren und sonst evtl. tödlichen ADAM-STOKEScheN Syndrom zu versuchen ist und aussichtsreich erscheint.

Der Nachweis, daß Durchblutungsstörungen des Herzmuskels im pathophysiologischen Geschehen der Commotio cordis jedenfalls eine entscheidende Rolle spielen, legt es nahe, namentlich nach Abklingen der ersten akuten Symptome die Coronardurchblutung fördernde Mittel zu verabfolgen, und zwar am besten wohl nach Art des Euphyllins (zunächst parenteral, dann enteral). Von den Nitriten scheint mir dagegen nur die Anwendung der protrahiert wirkenden Präparate (Natrium nitrosum, Erythroltetranitrat usw.) bei der Commotio cordis erlaubt. Auf Grund eigener tierexperimenteller Erfahrungen möchte ich jedenfalls davor warnen, etwa im *akuten* Stadium Amylnitrit oder Nitroglycerin zu geben: Ihre allgemein blutdrucksenkende Tendenz wirkt sich zumindest im Tierversuch am kommotionell geschädigten Herzen sehr stark und leicht *deletär* aus, bevor ein günstiger kardialer Effekt zutage tritt. Diese Beobachtungen bestätigen damit die sonstige klinische Regel (nach EDENS) auch z. B. im anginösen Anfall „bei niedrigem Blutdruck mit den Nitriten in allen Fällen zurückzuhalten, ... weil hier die Gefahr besteht, daß das Gute, was das Mittel durch Erweiterung der Coronargefäße stiftet, durch die allgemeine Blutdrucksenkung aufgehoben oder überboten wird", und weil tatsächlich erfahrungsgemäß die Nitrite bei niedrigem Blutdruck im anginösen Anfall „oft nicht so prompt helfen, ja sogar ungünstig zu wirken scheinen". Ebenso ist nach CONDORELLI ganz besonders beim Myokardinfarkt „vom Gebrauch der Nitrite, besonders jener, die eine unmittelbar hypotensive Wirkung haben (Amylnitrit, Nitroglycerin) ganz abzuraten". Darüber hinaus scheint in Übereinstimmung mit den Befunden von SCHERF jedenfalls das Amylnitrit nach eigenen Erfahrungen im Experiment auch auf das Herz selbst doch recht leicht toxische Wirkungen zu entfalten; oder es ist jedenfalls für das traumatisch geschädigte Herz so schwer richtig zu dosieren, daß seine Anwendung in der Praxis bei den kommotionellen und postkommotionellen Herzstörungen zumindest auch aus diesem Grunde wohl als gewagt gelten muß.

Die Anwendung der genannten milder wirkenden coronarerweiternden Mittel (der Coffeingruppe) scheint dagegen jedenfalls in allen Fällen ausgesprochener kommotioneller Erscheinungen und nicht bald schwindender subjektiver oder objektiver Nachwehen auch aus dem Grunde dringend geraten, um durch eine Hebung der Blutversorgung des Herzens selbst der Entstehung sei es eines diffusen, sei es örtlich begrenzten chronischen postkommotionellen Herzschadens entgegenzuarbeiten. Voraussetzung für einen therapeutischen Erfolg ist dabei wohl allerdings eine konsequente Darreichung der genannten Mittel in ausreichender Dosis und wirksamer Form (Euphyllin-Injektionen) bis zu der Zeit, in der mit dem Abschluß der wesentlichen etwaigen Erholungs- bzw. Abbau- und Umbauvorgänge im geschädigten Myokard zu rechnen ist (nach den Erfahrungen des Tierversuches also etwa 6—8 Wochen). Weiterhin ist in allen akut schwereren Fällen, *ganz wie beim Herzinfarkt*, absolute Bettruhe während *mehrerer* Wochen unbedingt erforderlich, wobei außerdem durch Regelung der äußeren Umstände und der Diätetik alles von dem Verletzten fernzuhalten ist, was zu einer, wenn auch an sich geringfügigen Mehr- bzw. Überlastung des schwer geschädigten und in diesem Zustande so labilen Herzens führen könnte. Im Hinblick auf die maßgebende prognostische Bedeutung einer zureichenden Blutversorgung (und physiologisch-chemischen normalen Arbeitsweise) des traumatisch geschädigten Herzmuskels ist fernerhin der Versuch berechtigt, *nötigenfalls*

vor allem die „Herzkraft" selbst zu heben und die Arbeitsweise des Herzens zu bessern und damit die Voraussetzung einer ausreichenden und optimal regularisierten Herzdurchblutung zu schaffen: Nach Abklingen der ersten Erscheinungen wird also in diesem Übergangs- und Spätstadium die Digitalis oder vielleicht besser noch [in vorsichtiger Applikation, evtl. bei gleichzeitigen kleinen Chinin- oder Chinidingaben zur Herabsetzung einer möglicherweise noch bestehenden Flimmerbereitschaft (HOCHREIN)] das Strophantin einen Circulus vitiosus unterbrechen helfen und damit die Prognose des kommotionellen Herzschadens vielleicht grundlegend beeinflussen können.

IV. Sportärztliche Bedeutung der Commotio cordis.

Auf Grund der gewonnenen Kenntnisse muß auch die Auffassung und Bewertung gewisser sportlicher Ereignisse bzw. Zwischenfälle mit oft ausgesprochenen kardiovasculären und cerebralen Erscheinungen eine andere sein als bisher. In erster Linie gilt dies für bestimmte Formen des „Knock out" im Boxkampf. Durchgehend wird zur Zeit der typische Zusammenbruch des Boxers letzten Endes als Effekt einer Einwirkung auf das Zentralnervensystem gedeutet: Beim Kinnhacken durch Fortpflanzung der Gewalt mittels des Unterkieferknochens auf das verlängerte Mark; beim Schlag auf die Halsseite als über das Zentralnervensystem sich auswirkende Reizung des Carotis-Sinus; beim Schlag auf die untere Thorax- und obere Bauchhälfte als Erfolg eines vom Plexus solaris analog dem GOLTZschen Klopfversuch ausgelösten Shocks. Zweifellos ist aber eine derartig summarische Betrachtungsweise des k.o.-Effektes unberechtigt und verdeckt den Blick für sportärztlich wohl wichtige und interessante Unterschiede in Art und Ablauf derselben. Die mitgeteilten Untersuchungen legen es jedenfalls nahe, die Wirkungsweise und sportärztliche Bedeutung z. B. des „*Herzhackens*" in dieser Hinsicht von neuen Gesichtspunkten zu beurteilen, und zwar im Sinne eines seinem Namen gemäßen direkten Einflusses auf das *Herz selbst*. In der Tat gleicht zunächst einmal ganz allgemein der charakteristische Zusammenbruch des Boxers im k.o. nach einem gut „plazierten" Herzhacken in jeder Beziehung dem Typ einer etwa mittelschweren Commotio cordis, und nach den gewonnenen Kenntnissen bestehen keine Bedenken, ihn auch *wesensmäßig* so zu werten. Zugunsten einer solchen Auffassung spricht zudem der Umstand, daß die auf der linken Thoraxwand befindlichen und den Fachleuten geläufigen Stellen einer besonderen Empfindlichkeit für den gegnerischen Schlag zum Teil sehr weit außerhalb des Projektionsbereiches des Plexus solaris liegen. Besonders überzeugend in dieser Hinsicht ist z. B. die von BRAINE und RAVINE in ihrer ausführlichen Darstellung gegebene Abbildung: In den dort eingetragenen „régiones particulierèment sensibles" im Bereich des unteren Thorax und der oberen Bauchregion finden sich von 6 Markierungspunkten allein *vier* im Gebiet der *absoluten Herzdämpfung* und davon jedenfalls *drei* ganz außerhalb eines möglichen Einwirkungsbereiches auf den Plexus solaris. Ganz dementsprechend gilt ja auch im Jiu-Jiutsu der Handkantenschlag auf die engere Herzgegend als recht wirksam. Auf dem Boden der hier vertretenen Auffassung gewinnt außerdem eine in Sportkreisen durchaus geläufige und mir von ärztlichen Amateur-Boxern mehrfach und zwar zum Teil spontan auf Grund eigenen Erlebens bekannt gewordene Tatsache ihre zureichende und ungezwungene Erklärung: Daß nämlich der Boxer im Verlauf

eines Kampfes durch die Herzgegend treffende Schläge, auch wenn sie nicht stark und gut „gelandet" waren, gegen die folgenden Herzhacken oft ganz besonders und in höherem Maße, als dies für die übrigen gefährlichen Körperstellen gilt, empfindlich wird. Nach den mir zuteil gewordenen Auskünften von Fachleuten ist darin der Grund zu sehen, warum nicht so selten selbst rutinierte Boxer nach Empfang eines nicht voll wirksamen Herzhackens aus Furcht in „Unterdeckung" gehen zum Schutze ihres Herzens und lieber das Risiko eines der gefürchteten Hacken im Bereich des Kopfes auf sich nehmen. Die Analogie dieser „Sensibilisierung" (Braine und Ravine) durch die voraufgehenden an sich „unterschwelligen" Gewalteinwirkungen auf die herznahe Brustwand zu den Erfahrungen des Experimentes über den potenzierenden Effekt einzelner in relativ kurzer Zeit nacheinander einwirkender, auch leichter Thoraxtraumen (in unseren ersten Versuchsserien) ist offensichtlich. Nicht gegen, wie mir gelegentlich eingewendet wurde, sondern gerade *für* die hier vertretene Auffassung vom k.o.-Mechanismus durch einen Herzhacken spricht weiterhin der Umstand, daß schwere und bedrohliche Herzschädigungen im Boxkampf offenbar recht selten sind. Tatsächlich ist nämlich gerade auf Grund der im Experiment ermittelten *wesentlichen* Bedeutung der *Art* der Gewalteinwirkung auf die Brustwand zu erwarten, daß der kommotionelle Effekt eines Herzhackens im allgemeinen an sonstigen Unfallereignissen gemessen höchstens nur mittelschwer sein wird: Durch die Polsterung des Boxhandschuhes wird die Wucht des Schlages ganz erheblich abgepuffert und zudem noch auf eine größere Oberfläche verteilt. Außerdem stellt ein wirklich schwerer und gut „plazierter" Herzhacken, wie schon aus der Stellung der Kämpfenden zueinander sich ergibt, ein verhältnismäßig seltenes Vorkommnis dar. Daß ein solches dann aber gelegentlich, ganz ähnlich wie im Tierversuch, doch irreversible und schwerste Herzfunktionsstörungen herbeiführen kann, beweisen jedenfalls die beiden durch Deutsch und durch v. Bramann bekannt gewordenen Fälle von sofortigem Eintritt des Todes nach Einwirkung eines „Herzhackens" mit völlig negativem autoptischen Befund (daher von den Autoren als „Shock-Tod" beurteilt).

Daß eine Commotio cordis mitunter sich auch auf anderen Sportgebieten, wo dies von vornherein kaum zu erwarten wäre, ereignen kann, lehrt ein mir von einem jüngeren, sehr kräftigen und völlig herzgesunden Kollegen mitgeteiltes folgendes Erlebnis: Beim *Tennis* erhielt er von seinem sehr scharf spielenden Partner einen „Schmetterball" aus etwa 5 m vor die Brust (etwas innerhalb der Medioclavicularlinie) und brach sofort bewußtlos zusammen. Erst etwa nach $^3/_4$ bis 1 Minute kam er zu sich mit völliger retrograder Amnesie und unfähig, das Turnier am gleichen Tage noch fortzuführen. Folgezustände sind nicht hinterblieben. Interessant gerade im Hinblick auf die oben über die die Wucht des Schlages auf eine größere Fläche verteilende Wirkung der Polsterung des Boxhandschuhes gemachten Ausführungen ist in diesem Fall der Umstand, daß es sich hier demgegenüber um eine ganz *eng* umschriebene Einwirkung eines zwar auch elastischen aber mit *großer Geschwindigkeit* auftreffenden Körpers handelte; dieser Tatsache ist jedenfalls wohl der verhältnismäßig ausgesprochene kommotionelle Effekt zuzuschreiben.

In diesem Zusammenhang sei auch auf gelegentliche Vorkommnisse im Fußball-Sport eingegangen, auf die ich von sachverständiger Seite aufmerksam gemacht wurde: Nicht so selten ereignet es sich, daß der Torwart einen scharf

gegen sein Tor geschossenen Ball mit der Brust abwehrt in dem Bemühen, ihn zugleich mit den Armen zu fangen, um ihn dann leicht über die andrängenden Gegner hinweg an seine Partei zurückzugeben, daß aber diese Absicht mißlingt: Entweder entfällt der Ball wieder dem Torwart, ohne daß dieser anscheinend in einer Art von momentaner Gehemmtheit imstande wäre, die erforderlichen Abwehrmaßnahmen weiterzuführen. Oder im ungünstigeren Falle taumelt bzw. fällt er samt dem in seinen Armen eingefangenen Ball nieder, nicht selten nach rücklings ins eigene Tor. Sporttechnisch lassen derartige Vorkommnisse, bei denen es sich anscheinend wohl um leichteste Formen einer Commotio cordis handelt, immerhin geraten scheinen, daß der Torwart alle scharfen Bälle besser mit den Händen statt mit der ungeschützten Brust abwehrt.

V. Die medizinisch-rechtliche Beurteilung der Commotio cordis und ihrer Folgen.

I. In bezug auf das hier behandelte Thema liegt für den ärztlichen Sachverständigen die Aufgabe meist darin, gutachtlich zur Frage eines traumatisch bedingten *chronischen* Herzschadens Stellung zu nehmen. Dabei wird unter Berücksichtigung der oben ausführlicher dargestellten Gesichtspunkte ein Urteil über das Nichtvorliegen oder Vorliegen und die Schwere eines organischen Herz-, speziell Herzmuskelschadens mit genügender Sicherheit möglich sein. Die eigentliche Schwierigkeit besteht demgegenüber vielmehr meist in der Entscheidung, ob und inwieweit tatsächlich der geltend gemachte ursächliche Zusammenhang zwischen dem festgestellten Herzleiden und dem angeschuldigten Trauma vorliegt oder wenigstens mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. In dieser Hinsicht fällt aber nun nicht nur die Beurteilung des Einzelfalles durch verschiedene Gutachter oft ganz gegensätzlich aus; sondern auch gerade in wesentlichen Punkten der ursächlichen Zusammenhangsfrage sind *prinzipiell* die Meinungen recht unterschiedlich. Der Grund hierfür liegt wohl vor allem darin, daß eben eine einheitliche Auffassung über die Herzschädigung durch stumpfe Brustwandtraumen mangels hinreichender konkreter Kenntnisse bisher nicht möglich war. Es ist daher berechtigt, zu prüfen, welche positiven Gesichtspunkte und Handhaben sich für diesen schwierigen und doch meist wesentlichsten Teil der ärztlichen Begutachtung solcher Fälle aus den mitgeteilten Befunden des Experimentes und aus deren klinischer Auswertung ergeben.

Analog dem Vorgehen in der übrigen Unfallbegutachtung ist im Einzelfall eine Grundfrage, ob das angeschuldigte Trauma *überhaupt geeignet* war, das Herz kommotionell zu schädigen. In dieser Hinsicht haben die Beobachtungen des Tierversuches in Ergänzung gewisser Erfahrungen der menschlichen Unfallpathologie[1] (URBACH) *eindeutig* zu folgendem Ergebnis geführt: Unter sonst gleichen Umständen löst eine Gewalteinwirkung auf die Brustwand um so eher Herzstörungen aus, je kleiner einerseits ihre Einwirkungsfläche ist, je schlagartiger andererseits ihr zeitlicher Ablauf erfolgt. Die Erklärung für diese zunächst etwas überraschend scheinende Tatsache ist schon oben gegeben (S. 45). Wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit sei hier jedoch noch folgendes nachgetragen: Die nachgewiesene entscheidende Bedeutung von Durchblutungsstörungen wahrscheinlich auf Grund von Coronarspasmen für die Herzschädigung durch

[1] Wobei hier die ganz anders gearteten Fälle weitgehender Thoraxkontusion oder gar Thoraxzermalmung durch den Unfall außer Betracht bleiben.

stumpfe Gewalteinwirkung auf die Brustwand spricht mit aller Bestimmtheit gegen eine wesentliche Bedeutung eines mit dem Trauma verbundenen *Kompressionsvorganges* des Brustkorbes. Ebenso wie beim Auftreten des traumatischen segmentären Gefäßkrampfes nach Durchschüssen in der Nähe von peripheren Gefäßen ist auch für die traumatische Reaktion der Coronarien oder des Herzmuskels selbst das wirksame Moment in der *„Erschütterung"* dafür empfindlicher Gewebsteile gegeben. Eine solche hat aber nichts zu tun mit dem völlig *unhaltbaren* und in ärztlichen Gutachten soviel mißbrauchten Begriff einer *„molekularen Erschütterung"* im Sinne einer *mechanischen* (!!) Störung *innerhalb* des Baues der einzelnen Moleküle der organischen Materie. Es handelt sich vielmehr physikalisch um *Schwingungen* der durch die plötzliche Gewalteinwirkung aus ihren Gleichgewichtslagen gebrachten Gewebsbestandteile. Da aber solche in Ausmaß und Frequenz für die einzelnen geweblichen *Strukturelemente* je nach deren elastischen Eigenschaften und den örtlich gegebenen unterschiedlichen Dämpfungsbedingungen verschieden ausfallen, kommt es (vom physikalischen Standpunkt aus gesehen, ebenfalls wieder in Form von Schwingungen) zu frequenten kleinsten Lageverschiebungen der einzelnen Gewebskomponenten zueinander. Diese feinsten Störungen des räumlichen Strukturgefüges sind es wohl, die als „mechanischer" Reiz an dafür empfindlichen Geweben wirksam werden. Daß gerade ganz allgemein „Schwingungen" zur Reizauslösung an lebenden Gebilden besonders geeignet sind, ist eine geläufige Erfahrungstatsache (Licht-Wellen, Schall-Wellen!), welche die starke Reaktion der Gefäßwand und des Herzens gerade auf solche „Erschütterungen" in die allgemeine Physiologie eingliedert und damit in gewissem Sinne „erklärt". Die physikalischen Bedingungen für die Ausbreitung derartiger „Erschütterungswellen" (Dietrich) sind für die in dieser Hinsicht grundsätzlich ganz gleich liegenden Fragen der Perkussion namentlich von Geigel und von Edens klargestellt: Ganz allgemein pflanzt sich die Energie eines solchen „Erschütterungs"-Reizes um so wirksamer in die tieferen Gewebsschichten fort, mit je kleinerer Fläche und in je kürzerer Zeit seine Wucht auf die Außenschichten übertragen wird. Damit finden die eingangs ausführlicher dargestellten Tatsachen des Experimentes und der unfallpathologischen Erfahrung ihre tiefere Begründung.

Praktisch folgt aus alledem, daß gerade die besonders oft angeschuldigten Ereignisse als Ursachen für akute wie chronische Herzschädigungen durch stumpfe Brustwandtraumen *nicht* in Frage kommen, wie z. B. *Herabsinken* eines Körpers aus niedriger Höhe, ein „Stoß" von einem herab*rollenden* Gegenstand[1], ein „Schlag" mit einem *größeren* und sich deshalb meist nur *langsam* bewegenden Balken. Gerade bei der Einwirkung derartiger größerer Gegenstände auf die Brust wird eine wesentliche Herzwirkung, sofern keine grobe Quetschung des Brustkorbes erfolgt ist, nur dann als wahrscheinlich angenommen werden, wenn ersichtlich oder doch glaubhaft ist, daß der einwirkende Körper eine erheblichere Geschwindigkeit besaß. Die in Gutachten so häufig zu findende Annahme einer *allgemeinen „Körpererschütterung"*, ja auch einer *allgemeinen „Thoraxerschütterung"* als Ursache eines traumatischen Herzschadens ist jedenfalls *durchaus* abzulehnen. Ausdrücklich sei deshalb hervorgehoben, daß es

[1] Sofern nicht derartige Ereignisse durch *gewaltsame* Abwehrbemühungen oder hydrodynamisch im Falle einer relativ *schnellen* Thorax- und Herzkompression zu Wand- oder Klappenrupturen führen!

in mehrfachen Versuchen bei Kaninchen *nie* gelang, selbst durch *sehr erhebliche* allgemeine Brustkorberschütterungen im Elektrokardiogramm auch nur die geringsten Effekte nach Art der Commotio cordis, ja überhaupt irgendwelche Veränderungen zu erzeugen: Den aufgebundenen Tieren wurde unter den Rücken ein das Kaninchenbrett seitlich ein gutes Stück überragendes, kräftiges Brett untergeschoben, und dann auf dessen frei überstehendes Ende mit einem größeren metallischen Hammer ein oder mehrere *sehr kräftige* Schläge (welche mehrfach eine Aufsplitterung des Brettes zur Folge hatten!) ausgeführt: Die Herzstromkurve bot indes nicht die geringsten Veränderungen!

Ebensowenig war es möglich, beim Kaninchen selbst durch *erhebliche* (Rippenfrakturen!) *langsamer* und auch wiederholt ausgeführte Thorax*kompression*, sei es unmittelbar mit der Hand, sei es durch Druck mittels eines unnachgiebigen Brettes, im Elektrokardiogramm auch nur die geringsten Erscheinungen der typischen *Schlag*wirkung hervorzurufen.

Von grundsätzlicher Bedeutung für den Gutachter ist ferner der experimentell eindeutige Nachweis von der entscheidenden Wichtigkeit des *Ortes* der Gewalteinwirkung. Auf Grund der zahlreichen Versuche und damit übereinstimmenden unfallpathologischen Erfahrung (RIEDINGER, RIMBAND) muß in rechtlichen Streitfällen der Standpunkt vertreten werden, daß zur Erzeugung kommotioneller Herzschädigungen im allgemeinen nur solche Gewalten geeignet sind, welche *herznahe* Brustwandpartien treffen. Gutachtlich muß daher eine um so größere Wucht des Traumas verlangt werden, je entfernter vom Herzen es auf die Brust einwirkte. Umgekehrt werden dagegen schon leichtere Traumen auf die unteren und mittleren Abschnitte des Brustbeins, namentlich bei vornüber gebeugter Haltung, als „geeignet" vorausgesetzt werden dürfen.

Die Klärung der Vorfrage nach der *Möglichkeit* einer traumatischen Herzschädigung wird unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte meist durch eine *genaue* Feststellung bzw. Rekonstruktion des Unfallherganges mit hinreichender Wahrscheinlichkeit durchführbar sein. Im Einzelfall kann jedoch selbst bei entsprechenden Vorbedingungen für ein nach einem angeschuldigten Unfall auch ohne sonstige erkennbare Anlässe aufgetretenes Herzmuskelleiden noch keineswegs der *ursächliche* Zusammenhang ohne weiteres bejaht werden. Denn die tierexperimentellen Untersuchungen mit mehrfachen Kontrollen von über 80 akuten Traumaeffekten über längere Zeit hin haben postkommotionelle *Dauerschäden* am Herzen *nur* dann ergeben, wenn das Trauma überhaupt zu ausgesprocheneren und charakteristischen *akuten* Folgen geführt hatte. Da auch die sicheren Beobachtungen des klinischen Schrifttums[1] durchaus in demselben Sinne sprechen, muß daher mit aller Entschiedenheit die Auffassung vertreten werden, daß *chronische* Herzmuskelschäden durch stumpfe Brustwandtraumen nur dann angenommen werden dürfen, wenn unmittelbar nach der Gewalteinwirkung wenigstens deutliche, wenn auch vorübergehende Zeichen einer Commotio cordis aufgetreten waren.

Andererseits ergibt der Tierversuch, daß selbst nach schwersten akuten Erscheinungen sich nur in etwa 75% der Fälle ein chronischer postkommotioneller Myokardschaden entwickelt. In Anbetracht der weiteren Tatsache, daß ganz

[1] Z. B. sagt auch RIMBAUD in seinem Referat über die unfallrechtliche Bedeutung der traumatischen Herzschäden ausdrücklich: „Dans presque tous les cas qui ont été suivis de myocardite, il y a eu perte de connaissance immédiate."

allgemein das Kaninchenherz als besonders „empfindlich" (daher allerdings für die vorliegenden Untersuchungen auch besonders geeignet!) gelten muß, muß praktisch wohl um so mehr gefolgert werden: *Für die Annahme eines kommotionell bedingten chronischen Herzschadens ist im allgemeinen das Vorangehen einer erheblicheren, jedenfalls ausgesprochenen Commotio cordis zwar notwendige, aber keineswegs allein zureichende Voraussetzung*! (Vgl. z. B. auch die S. 62 erwähnte Beobachtung RIEDINGERS.)

In dieser Beziehung ist schon auf den Wert und die Bewertung gerade der ersten nach dem Unfall gemachten ärztlichen Feststellungen hingewiesen. Beim Fehlen und in Ergänzung solcher objektiver Unterlagen wird indes noch die *genaue* Klarstellung der Anamnese, sei es durch Zeugenaussagen, sei es durch *geschicktes* Ausfragen des Verletzten noch sehr wertvolle und mitunter entscheidende Handhaben geben können. Denn positiven Angaben oder Hinweisen auf Ohnmachten, längere Bewußtlosigkeit, in leichteren Fällen auch nur auf Ohnmachtsanwandlungen muß in dieser Hinsicht ein wesentlicher Wert beigelegt werden, wenn andere Entstehungsmöglichkeiten wie innere Blutungen oder eine Commotio cerebri der Sachlage nach ausgeschlossen oder unwahrscheinlich sind. Für die Auslösung solcher synkopaler Erscheinungen sind nämlich nach klinischer Erfahrung keineswegs immer extreme Blutdrucksenkungen notwendig; vielmehr treten solche, wie uns besonders auch die Anwendung des VALSALVAschen Preßdruckversuches als Kreislauffunktionsprobe nach BÜRGER gelehrt hat, auch schon dann auf, wenn der arterielle Druck zwar nicht erheblich, aber *steil* abstürzt. Nach den Ergebnissen des Versuches ist letzteres aber kommotionell stets ausgesprochen der Fall. Klinisch ist daher durchaus zu erwarten, daß jede *einigermaßen erheblichere* kommotionelle Blutdruckerniedrigung auch zu cerebralen Symptomen der genannten Art führt. Einer Klarstellung der Vorgeschichte in dieser Richtung muß deshalb besonders für die nachträgliche Aufklärung des medizinischen Tatbestandes größte Bedeutung beigemessen werden.

Dabei hat es sich mir bewährt, den Verletzten den Unfallhergang und sein eigenes Verhalten dabei und unmittelbar nachher möglichst genau *selbst schildern* zu lassen, dagegen keine speziellen Fragen nach Bewußtseinsverlust u. dgl. an ihn zu richten („Suggestiv-Fragen!"). In den allermeisten Fällen wird daraus allein schon ersichtlich, ob kardio-vasculäre Störungen evtl. mit cerebralen Folgeerscheinungen überhaupt vorgelegen haben oder nicht. War der Verletzte z. B. in der Lage gewesen, sich unmittelbar nach der Gewalteinwirkung aus einer gefährlichen Situation, gar unter stärkerer körperlicher Anstrengung oder durch momentane Geistesgegenwart, *selbst* zu befreien, dann haben wesentliche akute Herzfunktionsstörungen bestimmt nicht vorgelegen. Denn solche führen vielmehr wohl immer wenigstens vorübergehend zumindest zu einer starken Einschränkung der geistigen und der körperlichen Reaktionsfähigkeit. Erst kürzlich schilderte mir ein Patient (ohne irgendwelche Rentenansprüche) spontan den *lähmungsartigen* Zustand unmittelbar nach gleichzeitigem Hufschlag von zwei Pferden auf das Sternum sehr charakteristisch als ein mehrere Stunden andauerndes „Nichtleben- und Nichtsterbenkönnen". Interessanterweise stellte er dabei von sich aus dieses besondere subjektive Unfallerlebnis seiner *Art* nach ganz außer Vergleich mit dem eines früher im Kriege erlittenen schweren Gewehrkolbenschlages gegen die *rechte* untere Brustwand (in der vorderen Axillarlinie),

welcher mehrere Rippenbrüche zur Folge gehabt und längere Lazarettbehandlung erfordert, aber offenbar wegen seines herzfernen Einwirkungsortes zu keiner Commotio cordis geführt hatte.

Katanamnestisch ist auch in gutachtlicher Hinsicht sehr wesentlich, daß die akuten zirkulatorischen Auswirkungen der Commotio cordis stets *unmittelbar* nach der Gewalteinwirkung einsetzen und jedenfalls in wenigern Sekunden schon meist voll ausgeprägt sind. In ihrer Bewertung sind sie daher, wie schon oben (S. 71) hervorgehoben, *grundsätzlich* zu unterscheiden von etwa erst einige Zeit (Minuten) nach dem eigentlichen Unfallereignis auftretenden, äußerlich ähnlichen Symptomen. Denn bei solchen handelt es sich dann entweder um die Folgen innerer Blutungen oder lediglich um stärkere, an sich aber normale *Schreckreaktionen* mit dem Gefolge also *psychisch* ausgelöster kardio-vasculärer Störungen. In dieser Beziehung liegen also auch bei der Begutachtung grundsätzlich die Verhältnisse für die Commotio *cordis* ganz gleich denen, wie sie für die Commotio *cerebri* besonders REICHARDT klargestellt hat.

Nach Klärung dieser Vorfragen werden dann die oben bezüglich der Prognose und Diagnose des postkommotionellen Herzdauerschadens für den Arzt und Kliniker entwickelten Gesichtspunkte auch dem ärztlichen Sachverständigen bei der Stellungnahme zur Frage eines traumatisch chronischen Herzmuskelfehlers brauchbare Handhaben geben. Die erforderlichen Untersuchungen selbst werden aber wohl meistens dem darauf eingestellten und apparativ entsprechend ausgerüsteten Spezialisten überlassen werden müssen. Zweckmäßigerweise sollte dementsprechend der ärztliche Sachverständige darauf dringen, daß alle seiner Beratungsfunktion Unterstehenden und durch ein stumpfes Brustwandtrauma akut stärker in Mitleidenschaft Gezogenen grundsätzlich und möglichst bald geeigneten Krankenhäusern oder Kliniken zugeführt und dort bis zur Klärung der Lage belassen werden. Zumindest sollte sonst jedenfalls die elektrokardiographische und röntgenologische Untersuchung des Verletzten, sobald angängig, vorgenommen und während der nächsten Monate in allen zweifelhaften Fällen mehrfach wiederholt werden. Die dadurch entstehenden Unkosten werden in keinem Verhältnis stehen zu denen eines späteren rechtlichen Streitverfahrens oder einer unbegründet gewährten Rente, — ganz abgesehen von der günstigeren Prognose für den Verletzten bei sachgemäßer Behandlung gerade in der ersten kritischen Zeit nach dem Unfall.

Für die bisher meist so schwierige und besonders undankbare Aufgabe des ärztlichen Sachverständigen, etwa erst nachträglich, also nur auf Grund anamnestischer Unterlagen und eines autoptischen Befundes, die Frage des ursächlichen Zusammenhanges zwischen angeschuldigtem Trauma und chronischem Myokardschaden zu entscheiden, ergeben sich aus den oben gemachten Ausführungen über Art und Pathogenese der anatomischen postkommotionellen Herzveränderungen ebenfalls einige positive Gesichtspunkte. Zusammenfassend können diese etwa folgendermaßen umrissen werden: Ein anatomisch aufgedeckter Myokardschaden wird im allgemeinen mit um so geringerer Wahrscheinlichkeit auf ein erlittenes oder angegebenes Brusttrauma zurückgeführt werden können, je weniger er die Entstehung aus *herdförmigen, umschriebenen* Myokardbezirken erkennen läßt. Umgekehrt darf aber im Hinblick sowohl auf die in dieser Hinsicht recht eindrucksvollen mehrfachen Beobachtungen des Experimentes wie entsprechende Erfahrungen der menschlichen Unfallpathologie

(RUMPF und SELBACH) nicht etwa wegen des Fehlens anatomisch faßbarer Myokardveränderungen die Annahme eines traumatischen, evtl. schließlich sogar tödlichen Herzdauerschadens abgelehnt werden, wenn der ursächliche Zusammenhang unter Berücksichtigung der sonstigen Umstände gegeben scheint.

II. Diese hier in erster Linie mit Rücksicht auf die unfallrechtlichen Gutachteraufgaben erörterten Gesichtspunkte werden sich indessen gelegentlich auch dem *Gerichts*arzt bei der Klärung *straf*rechtlicher Fragen als wertvoll erweisen. Ergänzend sei in dieser Hinsicht jedoch noch auf folgendes hingewiesen: Der Tierversuch hat nicht nur die unfallpathologische Erfahrung bestätigt, daß es infolge stumpfer Gewalteinwirkungen auf die Brust zum akuten Herztod kommen kann, ohne daß am Herzen selbst, ja oft nicht einmal an den äußeren Körperdecken der Brustwand, anatomisch die geringsten Spuren einer stattgehabten Gewalteinwirkung feststellbar sind. Das Experiment hat vielmehr darüber hinaus auch das Zustandekommen derartiger Todesfälle als Folge besonderer, eben nur *rein funktioneller* Herzstörungen (Kammerflimmern; totaler Block) aufgedeckt und die Bedingungen für das traumatische Auftreten derartiger Erscheinungen bis zu einem gewissen Grad klargestellt. Der ärztliche Sachverständige wird also dem Richter einerseits solche bisher unverständlichen Todesfälle im wesentlichen verständlich machen können. Andererseits wird er auch in der Lage sein, im Einzelfall mit größerer Bestimmtheit als bisher das Vorliegen eines solchen akuten traumatischen Herztodes in fraglichen Fällen zu bejahen oder zu verneinen.

In dieser Beziehung ist dabei von vornherein zu erwarten, daß Menschen mit schon vorher geschädigtem Herzen im ganzen durch stumpfe Brustwandtraumen besonders gefährdet sind. Diese naheliegende Vermutung ist inzwischen in der Tat von KÜLBS und STRAUSS experimentell bestätigt worden, und zwar sowohl für das (durch Thyroxin oder durch Digitalis) toxisch geschädigte Herz, als auch für das Herz mit (artefiziellem) Klappenfehler und (artefiziell durch Adrenalin und Cholesterin erzeugter) „Arteriosklerose" seiner Gefäße. In ätiologisch etwa wegen einer ganz *besonderen* Geringfügigkeit des stumpfen Brusttraumas undurchsichtigen akuten Todesfällen sollte daher stets durch eine eingehende histologische Untersuchung des Herzens auf *ältere* Veränderungen im Sinne einer Myodegeneratio, namentlich aber auch auf Veränderungen an den Kranzgefäßen durchgeführt werden. Entsprechende positive Befunde geben dann für die Klarstellung des unfall- oder strafrechtlichen *Tat*bestandes evtl. *entscheidende* Unterlagen. Aber auch in der strafrechtlichen *Beurteilung* wird die Tatsache, daß beim schon vorher geschädigten (und z. B. durch coronarsklerotische Prozesse sowieso schon zum Kammerflimmern disponierten!) Herzen unter unglücklichen Umständen schon ganz besonders geringfügige Gewalteinwirkungen, die vielleicht diesen Namen nicht verdienen, den tödlichen Ausgang zeitigen können, von *grundsätzlicher* Bedeutung sein müssen und gegebenenfalls wenigstens den Richter zu einer milderen Bemessung des Strafmaßes veranlassen.

Der Nachweis, daß wenn auch nicht immer tödliche, so doch für den Gesamtorganismus momentan schwerwiegende Herzfunktionsstörungen schon nach verhältnismäßig leichter Gewalteinwirkung auf die Brustwand im Tierversuch so außerordentlich häufig auftreten, wird forensisch schließlich auch in Situationen etwa der folgenden Art von ausschlaggebender Bedeutung für die Urteilsfällung sein müssen: Ein Mensch erhält von einem anderen in einer exponierten Lage

wie z. B. auf einem Baugerüst oder in der Nähe eines Hafen-Kaies einen verhältnismäßig leichten Schlag oder gar nur versehentlich einen Stoß mit einem harten Gegenstand vor die Brust. Infolge desselben kommt es im Sinne einer leichten Commotio cordis zu einer vorübergehenden Funktionsstörung des Herzens mit wenn auch nicht sehr erheblichem so doch plötzlichem Blutdruckabfall und dadurch bedingter relativer Hirnanämie: Der Betroffene taumelt vielleicht nur einige Schritte, die aber einen tödlichen Sturz vom Gerüst oder in das Hafenwasser herbeiführen! Unter diesen Umständen wird nach den Erfahrungen des Tierversuches bezüglich des Herzens (abgesehen von etwaigen sekundären Folgen des Sturzes oder der Erstickungsvorgänge beim Ertrinken) die anatomische Untersuchung ein völlig negatives Ergebnis haben. Beim Fehlen von Entlastungszeugen läuft dann der Angeklagte leicht Gefahr, mit seiner dem wirklichen Hergang entsprechenden Erklärung, den Getöteten nicht vom Gerüst herab, bzw. in das Wasser *geworfen* oder auch nur im Handgemenge *gedrängt* zu haben, keinen Glauben zu finden. Der ärztliche Sachverständige wird aber in solchen Fällen *zugunsten* des Beschuldigten aussagen müssen und evtl. damit ein schwerwiegendes *Fehlurteil verhüten.*

Andererseits erweitern die mitgeteilten Untersuchungen in unfall- und strafrechtlicher Hinsicht unsere Kenntnisse über die kausale Bewertung einer Commotio cordis in ätiologisch unklaren Todesfällen nach Einwirkung stumpfer Brusttraumen noch in einem wichtigen Punkt: Der experimentelle Befund eines gelegentlichen Eintrittes des Todes der Versuchstiere erst einige Zeit nach dem Trauma, ja sogar nach zunächst schon weitgehendem Schwinden der akuten kardio-vasculären Erscheinungen nötigt, auch in entsprechenden Fällen der menschlichen Pathologie zur Bejahung des ursächlichen Zusammenhanges zwischen Trauma und Tod im Sinne einer „Spät"-Folge, wenn die sonstigen Voraussetzungen für die Annahme einer Commotio cordis gegeben sind.

VI. Schluß.

Eigene Erlebnisse der ärztlichen Praxis geben den ersten Anstoß zu der vorliegenden Arbeit, und zwar zunächst nur in der Hoffnung, im Elektrokardiogramm vielleicht ein Hilfsmittel zu gewinnen zur Diagnose und Beurteilung der Herzschädigungen durch stumpfe Brustwandtraumen. Schon die ersten Ergebnisse des Experimentes waren zwar einerseits nach Art und Mannigfaltigkeit überraschend, führten indessen andererseits zu der Überzeugung, daß den Herzschädigungen durch stumpfe Gewalteinwirkung auf die Brustwand (in dem eingangs abgegrenzten Sinne) ein *primär funktionelles* Geschehen zugrunde liege, das aber im Gegensatz zur herrschenden Meinung auch wirklich *im Herzen selbst* gegeben sei. Damit war für dieses Gebiet der Herzpathologie die Möglichkeit, ja wohl schon der Boden einer grundsätzlich neuen Betrachtungsweise gegeben, an Hand deren auch für die Klinik die Aussicht auf neue und gerade praktisch wesentliche Gesichtspunkte sich eröffnete. So verschob sich das ursprüngliche Ziel und weitete sich zu dem Plan, das ganze klinisch so unbefriedigend und widerspruchsvoll gebliebene Problem der Herzschädigung durch stumpfe Brustwandtraumen von *grundauf* neu zu untersuchen. Als Aufgabe schwebte dabei im Sinne einer „funktionellen Pathologie" ein Doppeltes vor: Einmal die so verschiedenartigen und verschiedenwertigen akuten wie chronischen Auswirkungen stumpfer Brusttraumen auf Tätigkeit und Struktur des Herzens patho-physio-

logisch auf ein *gleich*artiges *primär funktionelles* Geschehen *einheitlich* zu gründen und damit zugleich möglichst in größere pathologische Zusammenhänge bzw. allgemeineres physiologisches Geschehen einzugliedern. Sodann auf solcher einheitlichen Grundlage die entsprechenden klinischen Bilder in ihren Besonderheiten zureichend zu erfassen und auf diesem Wege konkretere Handhaben für Diagnose, Prognose und gutachtliche Beurteilung und zugleich neue Gesichtspunkte für die Therapie zu gewinnen.

Ob und wieweit dies gelungen ist, mag in manchen Punkten noch zweifelhaft sein und kann nur durch die *klinische Erfahrung* entschieden werden. Als gesichert und wesentlich darf aber doch folgendes zusammenfassend gesagt werden:

Tatsächlich liegen den akuten wie chronischen traumatischen Herzschädigungen (in dem hier abgegrenzten Sinne) und ihren vielfältigen klinischen Auswirkungen *einheitlich* bestimmte *funktionelle* Momente zugrunde, und zwar *primär im Herzen selbst* und *unabhängig* von irgendwelchen *reflexartigen* Vorgängen. Ihrer Art nach handelt es sich dabei wesentlich um akute durch den Traumareiz ausgelöste *funktionelle Durchblutungsstörungen des Herzens,* wahrscheinlich in Gestalt von Coronarspasmen. Damit *verliert* die Commotio cordis als Reaktion des Herzens auf einen mechanischen Reiz grundsätzlich ihren *Sondercharakter.* Sie erweist sich vielmehr als Ausdruck einer dem Gefäßsystem allgemein eigenen Reaktionsweise: sich nämlich auf mechanische Reize hin zu konstringieren, vom Physiologen (Hess) gedeutet im Sinne eines der Gefäßwand innewohnenden autonomen *Schutz*mechanismus, dem Pathologen und Kliniker geläufig als evtl. *unheilvoller* „traumatischer segmentärer Gefäßkrampf". Je nach Schwere und Dauer solcher primär funktioneller Durchblutungsstörungen des Herzens erklären sich dann ungezwungen die so auffälligen und bisher unverständlichen Unterschiede in Ablauf bzw. Ausgang der Folgen stumpfer Gewalteinwirkungen auf herznahe Brustwandabschnitte: Völlige und rasche Wiederherstellung der Herzfunktion und damit Rückbildung aller klinischen Erscheinungen einerseits; irreversible Funktionsbeeinträchtigung andererseits, sei es als akuter Zusammenbruch jeglicher geordneter Herztätigkeit im kommotionellen Tod, sei es in auch morphologisch faßbar werdender dauernder Leistungseinbuße beim chronischen postkommotionellen Herzschaden. Auf diesem Boden ordnen sich auch die zwei bisher noch in ihrer realen Bedeutung umstrittenen Erscheinungen der *„Angina pectoris traumatica"* und der *„akuten traumatischen Herzdilatation"* ebenfalls einheitlich dem übrigen Geschehen nach stumpfen Brustwandtraumen ein, und beide müssen praktisch als Symptome von wesentlichem diagnostischem und prognostischem Wert anerkannt werden. Darüber hinaus sind durch den Nachweis einer primären *akuten Herzinsuffizienz* als Wesen der Commotio cordis neue positive Gesichtspunkte für die Differentialdiagnose der akuten Erscheinungen und chronischen Folgen nach stumpfen Brustwandtraumen gewonnen. Gleichfalls und notwendigerweise muß daher auch in den Mittelpunkt des therapeutischen Bemühens die Schonung bzw. Wiederherstellung der traumatisch geschädigten Leistungsfähigkeit des *Herzens* gestellt werden.

Grundsätzlich ist demnach wohl die gestellte Aufgabe gelöst und die Commotio cordis und ihre Folgen als ein *einheitsliches* und *besonderes* Krankheitsgeschehen in Wesen und Symptomen klargestellt. Darüber hinaus dürfte damit für die Klinik auf einem neuen Gebiet ein Beitrag zur *„funktionellen Pathologie"* im Sinne v. Bergmanns gegeben sein.

II. Über Lungendynamik.

Von

ALDO LUISADA-Neapel[1].

Mit 18 Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Literatur 93
I. Dynamische Elemente der normalen Lungenstruktur 103
II. Methodik 108
1. Untersuchungsmethoden der Lungendynamik am Tier 108
2. Untersuchungsmethoden der Lungendynamik beim Menschen 111
III. Physikalische und biologische Eigenschaften der Lunge 112
1. Auf die Lunge wirkende Kräfte 112
2. Die Lungenbewegungen 114
3. Vitalkräfte der Lunge auf Grund der experimentell-biologischen Untersuchungen 116
4. Einfluß des vegetativen Systems auf die Lungendynamik 122
5. Einfluß der ersten Luftwege auf die Lungendynamik 126
6. Gefäßempfindliche Gegenden und Lungendynamik 128
7. Viscero-pulmonäre Reflexe 128
8. Wie die aktive Anteilnahme der Lunge für die Lungendynamik aufzufassen ist 130
9. Deutung der normalen Atemkurve 132
10. Normale auskultatorische Erscheinungen 133
IV. Pharmakologische Wirkungen auf die glatte Lungenmuskulatur 133
1. Pharmakologische Versuche am Tier 133
a) Sogenannte konstriktorische Stoffe 134
b) Sogenannte dilatatorische Stoffe 136
c) Expektorantien 139
2. Pharmakologische Studien am Menschen 139
V. Experimentelle Dyspnoeformen 142
1. Einfluß äußerer Hindernisse auf die Atmung 142
2. Dyspnoeformen durch Nasenverschluß 144
3. Pharmakologische Dyspnoeformen 144
4. Reflexe Dyspnoeformen 146
5. Toxische Dyspnoeformen 147
6. Die anaphylaktische Dyspnoe 148
7. Asphyxie 151
8. Experimenteller Lungenkollaps 151
VI. Pathologisch-anatomische Grundlagen der Dyspnoeformen beim Menschen . . 152
1. Erste Untersuchungen 152
2. Neue Untersuchungen bei chronischen Prozessen 152
3. Neue Untersuchungen bei akuten Prozessen 153
4. Neue Untersuchungen bei Bronchiektasien 153
5. Eigene Untersuchungen. 153
a) Degenerative und entzündliche Prozesse der glatten Muskelfasern . . . 153
b) Atrophische Prozesse der glatten Muskulatur 154
c) Hypertrophie- und Hyperplasievorgänge der glatten Lungenmuskulatur 155
6. Bronchialasthma 158

[1] Aus der medizinischen Universitätsklinik Neapel (Vorstand: Prof. G. ZAGARI). Übersetzt von Dr. S. LAUFER.

Seite
VII. Menschliche Pathologie 160
1. Die Bronchitiden 161
2. Bronchopneumonien — Lungenatelektase 162
3. Lungenemphysem 166
4. Das Bronchialasthma 170
5. Pseudo-asthmatische Anfälle 177
6. Bronchiektasien 180
7. Lungenkollaps beim Hydro- und Pneumothorax 182

Literatur.

I. Dynamische Elemente der normalen Lungenstruktur.

1. Antoniazzi, E.: Sul comportamento del tessuto reticolare e sull'origine della sclerosi del polmone in collasso pneumotoracico. Arch. Ist. biochim. ital. II, **1932**.
2. Baltisberger, W.: Über die glatte Muskulatur der menschlichen Lunge. Z. Anat. **61**, 249 (1921).
3. Bardeleben: Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena: Gustav Fischer 1896.
4. Baudrimont, A.: Existence de fibres musculaires lisses dans la paroi des alveoles pulmonaires de l'homme et des mammifères. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 1132 (1929).
5. Boattini, G.: Sulla costituzione dell'alveolo polmonare. Arch. ital. Anat. Istol. pat. **1921**, No 6.
6. Braeucker, W.: Der Brustteil des vegetativen Nervensystems und seine klinisch-chirurgische Bedeutung. Beitr. Klin. Tbk. **66**, 1 (1927).
7. Businco, A. e G. Giunti: Sull'apparato distrettuale respiratorio in funzione reticolo-endoteliale. Haematologica (Messina) **11**, 499 (1930).
8. Chiarugi, G.: Tratt. di Anat. Soc. ed. libr. Milano, 2. Aufl.
9. Donders: Physiologie des Menschen, 1859.
10. Dubreuil, G. u. P. Lamarque: Zit. nach Baudrimont (4).
11. Eberth, Y.: Hyperplasie des Lungenparenchyms. Virchows Arch. **72**, 96 (1878).
12. Gerlach: Handbuch der allgemeinen und spezifischen Gewebelehre, 1848.
13. Hirschmann, H.: Zur Lehre über den feineren Bau des Lungenparenchyms bei Säugetieren. Virchows Arch. **36**, 335 (1866).
14. Huber, H. L. and K. K. Koessler: The pathology of bronchial asthma. Arch. int. Med. **30**, 689 (1922).
15. Huzella, Th.: „Aktive Elastizität" des Gitterfasernsystem. Anat. Anz. **72**, 178 (1931).
16. Koelliker: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, N. F. **16** (1881).
17. Laguesse, E. et F. Vandendorpe: Les fibres precollagènes reticulées dans les parois alveolaires du poumon humain. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 513 (1926).
18. Luisada, A.: Della muscolatura bronco-polmonare. Sue alterazioni sistemiche in varie condizioni morbose. Arch. Ist. biochim. ital. I **1933**.
19. — La struttura muscolare del polmone nelle varie età. Comunic. V Convegno ital. Anat. Cagliari 1933.
20. Macklin, C. C.: The musculature of the bronchi and lungs. Physiologic. Rev. **9**, 1 (1929).
21. — X-ray studies on bronchial movements. Amer. J. Anat. **35**, 303 (1925).
22. Miller, W. S.: Zit. nach Macklin (20).
23. — Das Lungenläppchen, seine Blut- und Lymphgefäße. Arch. f. Anat. **197** (1900).
24. — Reticulum of lung. Amer. J. Path. **3**, 315 (1927).
25. Moleschott: Ein Beitrag zur Kenntnis der glatten Muskelzellen. Unters. Naturlehre **6** (1860).
26. Mueller: Zit. nach Macklin (20).
27. Ogawa, C.: Contributions to the hystology of the respiratory spaces of the vertebrate lungs. Amer. J. Anat. **27** (1920).
28. Piso-Borme: Anatomisch-physiologische Studien über die Gegenwart glatter Muskelfasern in den Lungenbläschen der Wirbeltiere. Unters. Naturlehre **6** (1860).
29. Plenck, H.: „Aktive Elastizität" der Gitterfasern. Anat. Anz. **69** (1930).
30. Ranke, O.: Zur Frage der elastischen Systeme. Beitr. path. Anat. **73**, 638 (1925).

31. REISSEISEN, F. D.: Über den Bau der Lungen. Berlin 1822.
32. RINDFLEISCH: Die Muskulatur der kleinen Bronchien und des Lungenparenchyms. Med. Zbl. **5**, 65 (1872).
33. ROMITI: Tratt. di Anatomia. Milano: Vallardi.
34. SCHULZE: Die Lungen. STRICKERs Handbuch Lehre von den Geweben, 1871.
35. SUNDER-PLASSMANN, P.: Physikalisch-nervöse Kreislaufregulation und ihre klinische Bedeutung. Klin. Wschr. **1933**, Nr 47, 1832.
36. — Über neuro-vegetative Receptorenfelder usw. Z. Neur. **147**, 414 (1933).
37. VOLTERRA, M.: Sulla struttura dei capillari e sull'anatomia del sistema reticolo-istiocitario. Monit. zool. ital. **1925**, No 3.

II. Methodik.
III. Physikalische und biologische Eigenschaften der Lunge.

38. ADUCCO, V.: Atti Accad. Sci. Torino **22**, 516 (1887).
39. — Atti Accad. Sci. Torino **24**, 446 (1888).
40. ARNHEIM: Zit. nach v. SKRAMLIK (118).
41. BASCH, S. v.: Einige Bemerkungen zu der Untersuchung Prof. EINTHOVENS über die Wirkung der Bronchialmuskeln. Pflügers Arch. **52**, 417 (1892).
42. BASS, E.: Beiträge zur Frage der nervösen Atmungsregulation. I. u. II. Mitt. Z. exper. Med. **43**, 223 (1924); **44**, 463 (1925).
43. — Beiträge zur Frage der nervösen Atmungsregulation. III. Mitt. Z. exper. Med. **46**, 55 (1925).
44. BOTTAZZI, F.: Nuove ricerche sui muscoli striati e lisci di animali omeotermi. Mem. Accad. Lincei **5**, 10 (1914).
45. — Il tono muscolare. Arch. di Sci. biol. **8**, 480 (1926).
46. — Nuove ricerche sui muscoli lisci. Z. allg. Physiol. **9**, 368 (1909).
47. BOTTAZZI, F. e G. BOSSA: Riflessi respiratori. Inibizione del diaframma per stimolazione dello splancnico. Arch. di Sci. biol. **6**, 131 (1924).
48. BRAEUCKER, W.: Der Brustteil des vegetativen Nervensystems und seine klinisch-chirurgische Bedeutung. Beitr. Klin. Tbk. **66**, 1 (1927).
49. BRETSCHGER, H. G.: Die Geschwindigkeitskurve der menschlichen Atemluft. Pflügers Arch. **210**, 134 (1925).
50. BRONZINI, A.: De quelques reflèxes du larynx. Arch. ital. de Biol. (Pisa) **82**, 85 (1930).
51. BULLOWA, J. G. M. and C. GOTTLIEB: Röntgen-ray studies of bronchial movements. Amer. J. med. Sci. **160**, 98 (1920).
52. — — Additional experimental studies in bronchial function. The Laryngoscope **32**, 284 (1922).
53. CARLSON, A. J. and A. B. LUCKARDT: Lung automatism and lung reflexes. Amer. J. Physiol. **54**, 55 (1920).
54. CARRARI, G.: Ricerche di elettrobroncografia su bambini laringostenotici con fistola tracheale. Valsalva **1931**.
55. CLOETTA, M.: Eine neue Methodik zur Untersuchung der Lungenzirkulation. Arch. f. exper. Path. **63**, 147 (1910).
56. — u. E. ANDERES: Besitzt die Lunge Vasomotoren? Arch. f. exper. Path. **76**, 125 (1914).
57. — — Zur Kenntnis der Lungenvasomotoren. Arch. f. exper. Path. **77**, 251 (1914).
58. CROMER, S. P., R. H. YOUNG and A. C. IVY: On the existence of afferent respiratory impulses mediated by the stellate ganglia. Amer. J. Physiol. **104**, 468 (1933).
59. DALE, H. H. and P. P. LAIDLAW: The physiological action of β-iminazolylethylamine. J. of Physiol. **41**, 318 (1910—1911).
60. DIXON, W. E. and T. G. BRODIE: Contributions to the physiology of the lungs. J. of Physiol. **29**, 97 (1903).
61. DONATI, M. e VANNUCCI: Chirurgia del simpatico viscerale. Roma: Mannunzio 1926.
62. EINTHOVEN, W.: Über die Wirkung der Bronchialmuskeln usw. Pflügers Arch. **51**, 367 (1892).
63. FALK: Zit. nach v. SKRAMLIK (118).
64. FANO e FASOLA: Ricerche sulla contrattilità del polmone di testuggine. Arch. di Sci. med. **17**, No 20 (1893).

65. Fègler, J.: Recherches sur l'innervation sensitive antagoniste des voies respiratoires inferieures. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 207 (1933).
66. Fleisch, A.: Der Pneumotachograph: Ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. Pflügers Arch. **209**, 713 (1925).
67. — Vergleichende Untersuchungen über Pneumotachographen. Pflügers Arch. **227**, 322 (1931).
68. François-Frank, C. A.: Application de la méthode des ampoules conjuguées à l'examen des effets de la contractilité bronchique. Arch. Physiol. norm. et path. **5**, 83 (1893).
69. Frédericq: Zit. nach v. Skramlik (118).
70. Frugoni, C.: Espirazione cardiosistolicamente intercisa e polso toracico negativo. Riv. crit. Clin. med. (Firenze) **15**, 100, 113 (1914).
71. Gerlach, L.: Über die Beziehungen der N. vagi zu den glatten Muskelfasern der Lunge. Pflügers Arch. **13**, 491 (1876).
72. Gourevitch: Zit. nach v. Skramlik (118).
73. Gunn, J. A.: Zit. nach Macklin (100).
74. Heinbecker, P.: A method for the demonstration of calibre changes in the bronchi in normal respiration. J. clin. Invest. **4**, 459 (1927).
75. Heymans, C., J. J. Bouckaert et P. Regniers: Le sinus carotidien. Paris: Gaston Doin 1933.
76. Holmgren: Zit. nach v. Skramlik (118).
77. Horner, A.: Zit. nach Macklin (100).
78. Horvath, A.: Beiträge zur Physiologie der Respiration. Pflügers Arch. **13**, 508 (1876).
79. Huzella, Th.: „Aktive Elastizität" des Gitterfasernsystems. Anat. Anz. **72**, 178 (1931).
80. Ingals, E. F.: Zit. nach Macklin (100).
81. Jackson, C.: The bronchial tree; its study by insufflation. Trans. amer. laryng. Assoc. **1918**, 319.
82. — Bronchoscopy and Esophagoscopy, 2. Aufl. Philadelphia u. London: W. B. Saunders 1927.
83. Januschke, H. u. L. Pollak: Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur. Arch. f. exper. Path. **66**, 205 (1911).
84. Knoll: Zit. nach v. Skramlik (118).
85. Kratschmer: Zit. nach v. Skramlik (118).
86. Lazarus, J.: Über Reflexe von der Nasenschleimhaut auf die Bronchiallumina. Arch. f. Phys. **19** (1891).
87. Loewy, A.: Über den Tonus des Lungenvagus. Pflügers Arch. **48**, 273.
88. Luisada, A.: Neue Untersuchungen über die Wirkung des Morphiums auf die Lungengefäße. Arch. f. exper. Path. **132**, 296 (1928).
89. — Tono e contrattilità della muscolatura liscia bronco-polmonare. Arch. di Fisiol. **26**, 626 (1928).
90. — Le intercisioni del respiro di origine circolatoria. Minerva med. **1928**, No 46.
91. — L'elettrogramma della muscolatura liscia bronco-polmonare. Minerva med. **1929**, No 48.
92. — I riflessi naso-, faringo- e laringo-polmonari. Fisiol. e Med. **1932**, No 1.
93. — Effetto di ostacoli continui, espiratorî o inspiratorî sulla forma del respiro. Riforma med. **1928**, No 43.
94. — La muscolatura liscia dell'apparato respiratorio negli accessi di asma bronchiale anafilattico. Minerva med. **1929**, No 20.
95. — Die Lunge als contractiles Organ. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 657 (1930).
96. — Einige neue Beiträge zum Studium der contractilen Funktion der Lunge. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 460 (1931).
97. — La contractilité active du poumon étudiée au moyen de l'éléctrobronchographie. Arch. méd.-chir. Appar. respirat. **5**, No 4 (1930).
98. — Beitrag zum Studium der Gefäßfunktion (I., II., III. Mitt.). Z. exper. Med. **91** 432 (1933).
99. MacGillavry, T. H.: L'influence du spasme bronchique sur la respiration. Arch. neérl. Sci. **12**, 445 (1877).

100. MACKLIN, C. C.: The musculature of the bronchi and lungs. Physiologic. Rev. **9**, Nr 1 (1929).
101. — X-ray studies on bronchial movements. Amer. J. Anat. **35**, 303 (1925).
102. MAYEDA, S.: Röntgenologische Untersuchungen über die peristaltischen Bewegungen der menschlichen Bronchien. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **58**, 149 (1930).
103. MOSSO, A.: Il polso toracico negativo. Arch. di Bizzozzero (Torino) **1878**.
104. NEERGAARD, K. v.: Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Z. exper. Med. **66**, 373 (1929).
105. — u. K. WIRZ: Über eine Methode zur Messung der Lungenelastizität am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem. Z. klin. Med. **105**, 35, 51 (1927).
106. OSELLADORE, G. e A. LUISADA: Contributo allo studio delle broncopneumoniti post-operatorie. Clinica chir. **33** (1930).
107. PARI, G. A.: Zit. nach VIOLA (123) und nach BENEDETTI (266).
108. PLENCK, H.: „Aktive Elastizität" der Gitterfasern. Anat. Anz. **69** (1930).
109. RANKE, O.: Zur Frage der elastischen Systeme. Beitr. path. Anat. **73**, 638 (1925).
110. REINBERG, S. A.: Röntgen-ray studies on physiology and patbology of the tracheo-bronchial tree. Brit. J. Radiol. **30**, 451 (1925).
111. RIEGEL, F.: Zit. nach EINTHOVEN (62).
112. ROGER: Zit. nach BRONZINI (50).
113. RONCATO, A.: Contributo alla fisiologia dei vasi ed alla fisiologia del tessuto muscolare liscio. Arch. di Fisiol. **16**, 181 (1918).
114. ROY, C. S. and GRAHAM-BROWN: On bronchial contraction. J. of Physiol. **6** (1885); Proc. physiol. Soc., 10. Mai **1885**.
115. SANDMANN, G.: Zur Physiologie der Bronchialmuskulatur. Arch. f. Physiol. **1890**, 252.
116. SCHRIEVER, H.: Zur Frage einer Eigenkontraktilität der Lungen. Z. Biol. **93**, 566 (1933).
117. SCIMONE, I.: Prime ricerche di elettrobroncografia nel pneumotorace. Minerva med. **1931**, No 2.
118. SKRAMLIK, v.: Physiologie der Luftwege. Handbuch der Physiologie von BÈTHE und BERGMANN. Berlin: Julius Springer 1925.
119. STERNBERG: Zit. nach v. NEERGAARD (104).
120. TELEMANN: Zit. nach MACKLIN (100).
121. THIEL, K.: Über Mittellageveränderung durch Stenosierung der oberen Luftwege. Z. exper. Med. **67**, 810 (1929).
122. VERZÁR, F.: Die Regulation des Lungenvolumens. Pflügers Arch. **232**, 322 (1933).
123. VIOLA, G.: La funzione attiva e il tono polmonare nella inspirazione e nella espirazione desunti dalla osservazione clinica. Bull. Sci. med. **99 X**, 5 (1928).
124. — La funzione attiva e il tono del polmone nella inspirazione e nella espirazione desunti dalla osservazione clinica. Fol. med. (Napoli) **1929**, No 1.
125. WALLER u. PREVOST: Zit. nach BRONZINI (50).
126. WEBER, E.: Neue Untersuchungen über experimentelles Asthma und die Innervation der Bronchialmuskeln. Arch. f. Physiol. **63** (1914).
127. WEINGAERTNER, M.: Physiologische und topographische Studien am Tracheobronchialbaum des lebenden Menschen. Arch. f. Laryng. **32**, 1 (1920).
128. ZAGARI, G.: Wirkung des Chloroforms, des Ammoniaks und des Bromäthyls auf die Atmung. Arch. f. Physiol. **37** (1891).

IV. Pharmakologische Wirkungen auf die glatte Lungenmuskulatur.

129. AMATSU, H. u. S. KUBOTA: Über die pharmakologischen Wirkungen des Ephedrins und Midriathins. Kioto Igaku Zassi **10**, 301 (1913).
130. — — Zit. nach MACKLIN (166).
131. BAEHR, G. u. E. P. PICK: Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge. Arch. f. exper. Path. **74**, 41 (1913).
132. BEER, T.: Über den Einfluß der peripheren Vagusreizung auf die Lunge. Arch. f. Physiol. **101** (1892).
133. BROWN, I. G.: Zit nach MACKLIN (166).
134. CHEN, K. K. and C. F. SCHMIDT: The action and clinical use of ephedrine. J. amer. med. Assoc. **87**, 836 (1926).

135. Chini, V.: Influenza del vago e azione della muscolatura liscia bronco-polmonare sulla forma del respiro. Riforma med. (Napoli) **1929**, No 8.
136. — L'azione di alcuni medicamenti sulla forma del respiro nelle dispnee. Rinasc. med. **5**, No 22 (1928).
137. Dale, H. H. and P. P. Laidlaw: The physiological action of β-iminazolylethylamine. J. of Physiol. **41**, 318 (1910).
138. — — The significance of the suprarenal capsules in the action of certain alkaloids. J. of Physiol. **45**, 1 (1912).
139. — Zit. nach Chini (194).
140. — On some physiological actions of ergot. J. of Physiol. **34**, 163 (1906).
141. Dixon, W. F. and T. G. Brodie: Contributions to the physiology of the lungs. J. of Physiol. **29**, 97 (1903).
142. — and F. Ransom: Broncho-dilator nerves. J. of Physiol. **45**, 413 (1912).
143. Dreser, H.: Zit. nach Macklin (166).
144. Einthoven, W.: Über die Wirkung der Bronchialmuskeln usw. Pflügers Arch. **51**, 367 (1892).
145. Feldberg, W. u. E. Schilf: Histamin. Berlin: Julius Springer 1930.
146. Grossmann, M.: Das Muskarin-Lungenödem. Z. klin. Med. **12**, 550 (1887).
147. Hamada, T.: Über den Einfluß verschiedener Medikamente auf das Pneumotachogramm. Acta Scholae med. Kioto **16**, 75 (1933).
148. Hanzlick, P. J.: Demonstration of bronchial constriction and compression from physical and other changes. Amer. J. Physiol. **72**, 558 (1925).
149. — Zit. nach Chini (194).
150. — u. H. T. Karsner: Zit. nach Chini (194).
151. Hofbauer, L.: Asthma. Wien: Julius Springer 1928.
152. — Atmungspathologie und Therapie. Berlin: Julius Springer 1924.
153. Houssaye, B. A. et J. Cruciani: Étude des actions centrales ou périphériques sur les bronches chez le chien, à tête isolée. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 246 (1929).
154. Jackson, D. E.: J. of Pharmacol. **4**, 59, 291 (1912); **5**, 479 (1913).
155. — J. of Pharmacol. **5**, 19; **6**, 57 (1914).
156. Januschke, H. u. L. Pollak: Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur. Arch. f. exper. Path. **66**, 205 (1911).
157. Kahn, R. H.: Zit. nach Macklin (166).
158. Koessler, K. K., J. H. Lewis and J. A. Walker: Pharmacodynamic actions of bacterial poisons. Arch. int. Med. **39**, 188 (1927).
159. Lintz, W.: Zit. nach Macklin (166).
160. Luisada, A.: Tono e contrattilità della muscolatura liscia bronco-polmonare. Arch. di Fisiol. **26**, 626 (1928).
161. — L'elettrogramma della muscolatura liscia bronco-polmonare. Minerva med. **1929**, No 48.
162. — Die Lunge als contractiles Organ. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 657 (1930).
163. — Einige neue Beiträge zum Studium der contractilen Funktion der Lunge. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 460 (1931).
164. Macht, D. I.: Zit. nach Macklin (166).
165. — u. G. Ting: Zit. nach Macklin (166).
166. Macklin, C. C.: The musculature of the bronchi and lungs. Physiologic. Rev. **9**, 1 (1929).
167. Meyer, H. H., R. Gottlieb u. E. P. Pick: Die experimentelle Pharmakologie, 8. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
168. Miller, T. G.: Clinical value of ephedrins. Amer. J. med. Sci. **170**, 157 (1925).
169. Pal, J.: Über toxische Reaktionen der Coronararterien und Bronchien. Dtsch. med. Wschr. **38**, 5 (1912).
170. — Über die Wirkung des Coffeins auf die Bronchien und die Atmung. Dtsch. med. Wschr. **38**, 1774 (1912).
171. — Experimentelle und klinische Studien über die Wirkung des Papaverins. Wien. med. Wschr. **63**, 1050 (1913).
172. Porcelli-Titone, F.: Über die Funktion der Bronchialmuskeln. Pflügers Arch. **155**, 77 (1914).

173. PREVOST, J. L. u. J. SALOZ: Zit. nach MACKLIN (166).
174. POTTENGER, F. M.: Zit. nach MACKLIN (166).
175. RITTMANN, R.: Zit. nach MACKLIN (166).
176. SCHENK, P.: Zit. nach MACKLIN (166).
177. SOLLMANN, T.: Laborat. Guide in Pharmacology. Philadelphia u. London: W. Saunders 1922.
178. THIEL, K. u. W. QUEDNAU: Pneumotachographische Studien. I. Der Einfluß von Medikamenten auf die Asthmakurve. Dtsch. Arch. klin. Med. **167**, 196 (1930).
179. TRENDELENBURG, P.: Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Arch. f. exper. Path. **69**, 79 (1912).
180. TSUJI, K.: Über die Frage nach dem Wesen des Bronchialasthmas. Acta Scholae med. Kioto **12**, 119 (1929).
181. — Eine neue Theorie für die Entstehung des Bronchialasthmas. Acta Scholae med. Kioto **13**, 111 (1931).
182. VERZÁR, F.: Die Regulation des Lungenvolumens. Pflügers Arch. **232**, 322 (1933).
183. WEBER, E.: Neue Untersuchungen über experimentelles Asthma und die Innervation der Bronchialmuskeln. Arch. f. Physiol. **63**, 154 (1914).

V. Experimentelle Dyspnoeformen.

184. ADUCCO, V.: Atti Accad. Sci. Torino **1887**, No 22, 516.
185. — Atti Accad. Sci. Torino **1888**, No 24, 446.
186. ANREP, G.: On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. On local vascular reactions and their interpretations. J. of Physiol. **45**, 307, 318 (1912).
187. ARTHUS: De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris: Masson & Co. 1921.
188. AUER and LEWIS: The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea pig. J. exper. Med. **12**, 151 (1910).
189. BASS, E.: Beiträge zur Frage der nervösen Atmungsregulation. I., II. u. III. Mitt. Z. exper. Med. **43**, 223 (1924); **44**, 463 (1925); **46**, 55 (1925).
190. — Die nervöse Atmungsregulation beim Asthma bronchiale. I. u. II. Mitt. Z. exper. Med. **51**, 158, 183 (1926).
191. CANNON, W. B.: The isolated heart as an indicator of adrenal secretion induced by pain, asphyxia and excitement. Amer. J. Physiol. **50**, 399 (1919).
192. — and S. W. BRITTON: Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Amer. J. Physiol. **72**, 283 (1925).
193. CATALDI, G. M.: La funzione muscolare del polmone durante i procedimenti di collassoterapia. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **1934**, No 2.
194. CHINI, V.: La reazione della muscolatura liscia bronchiale nello shock anafilattico sperimentale. Riforma med. **1929**, No 19.
195. — L'azione di alcuni medicamenti sulla forma del respiro nelle dispnee. Rinasc. med. **5**, No 22 (1928).
196. DIXON, W. E. and D. G. BRODIE: Contributions to the physiology of the lungs. J. of Physiol. **29**, 97 (1903).
197. GAY u. SOUTHARD: Zit. nach MACKLIN (210).
198. GUERRINI, G.: Sulla fisiopatologia dello shock anafilattico. Pathologica (Genova) **1911**, No 70, 557.
199. HANZLICK u. STOCKTON: Zit. nach CHINI (194).
200. HERING u. BREUER: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. II **1868**, Nr 317.
201. HOFBAUER, L.: Atmungspathologie und Therapie. Berlin: Julius Springer 1921.
202. — Asthma. Wien: Julius Springer 1928.
203. HOSKINS, R. G.: Asphyxia. Physiologic. Rev. **2**, 343 (1922).
204. LANGENDORFF, O. u. A. SELIG: Über die infolge von Atmungshindernissen eintretenden Störungen der Respiration. Pflügers Arch. **39**, 223 (1886).
205. LUISADA, A.: Effetto di ostacoli continui, espiratorî o inspiratorî, sulla forma del respiro. Riforma med. **1928**, No 43.
206. — L'elettrogramma della muscolatura liscia bronco-polmonare. Minerva med. **9**, 48 (1929).

207. Luisada, A.: Die Lunge als contractiles Organ. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 657 (1930).
208. — Einige neue Beiträge zum Studium der contractilen Funktion der Lunge. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 450 (1931).
209. — Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Lungenödems. Arch. exp. Path. **132**, 5/6 (1928).
210. Macklin, C. C.: The musculature of the bronchi and lungs. Physiologic. Rev. **9**, 1 (1929).
211. Pesci: Le forme anafilattiche. Ist. Sierot. Milan. 1922.
212. Schultz: Zit. nach Macklin (210).
213. Scimone, I.: Prime ricerche di elettrobroncografia nel pneumotorace. Minerva med. **22**, No 2 (1931).
214. Stefani e Sighicelli: Ricerche sul respiro. Sperimentale **1888**.
215. Thomson: Zit. nach Macklin (210).
216. Tournade, A. et M. Chabrol: Intervention simultanée des mécanismes nerveux et adrénalinique dans la production des phénomènes cardio-vasculaires de l'asphyxie. C. r. Soc. Biol. Paris 88, 1180 (1923).
217. Tsuji, K.: Eine neue Theorie für die Entstehung des Bronchialasthmas. Acta Scholae med. Kioto **13**, 319 (1931).

VI. Pathologisch-anatomische Grundlagen der Dyspnoeformen beim Menschen.

218. Antoniazzi, E.: Ancora sui rapporti fra tessuto reticolato e fibrosi del polmone in collasso pneumotoracico. Policlinico, sez. med. **50** (1933).
219. — Modificazioni dello stroma connettivo-elastico del polmone nell' enfisema polmonare cronico. Riv. Pat. e Clin. Tbc. 8 (1933).
220. — Osservazioni sulla morfologia e la patogenesi dell'enfisema polmonare degli apici. Lotta contro Tbc. (Roma) **4**, No 2 (1933).
221. Aresu, M.: I processi iperplasici del tessuto muscolare liscio. Sperimentale **5/6** (1923).
222. Banti, G.: Tratt. Anat. Patol. Soc. Ed. Libr. (Milano) 1921.
223. Berkart: Zit. nach Huber und Koessler (233).
224. Boccolari-Segolini: Zit. nach Tedeschi (253).
225. Buhl: Zit. nach Davidsohn (227).
226. Bullowa, J. G. M. and C. Goettlieb: Additional experimental studies in bronchial function. Amer. J. med. Sci. **160**, 98 (1920).
227. Davidsohn, C.: Über muskuläre Lungencirrhose. Berl. klin. Wschr. **1907**, Nr 2, 33.
228. Ellis: Zit. nach Huber und Koessler (233).
229. Fisher, A. Murray u. G. P. Beck: Zit. nach Macklin (210).
230. Fraenkel: Zit. nach Huber und Koessler (233).
231. — Dtsch. med. Wschr. **17**, 269 (1900).
232. Heizer: Zit. nach Huber und Koessler (233).
233. Huber, H. L. and K. K. Koessler: The pathology of bronchial asthma. Arch. int. Med. **1922**, Nr 15.
234. Jezierski: Zit. nach Huber und Koessler (233).
235. Kaufmann: Handbuch der pathologischen Anatomie, 6. Aufl.
236. Lemierre, A., Léon-Kindberg et I. Levesque: Asthme et bronchite mucomembraneuse. Presse méd. **1923**, No 56, 613.
237. Lénart, E.: Beobachtungen über das Verhalten der glatten Muskulatur der kleineren Luftwege bei verschiedenen Erkrankungen. Zbl. Path. **34** (1923).
238. Letulle, M.: Anatomie pathol. Paris: Masson & Co. 1931.
239. — Le poumon. Paris: Maloine 1924.
240. — L'emphysème pulmonaire. Arch. med.-chir. Appar. respirat. **3**, 89 (1928).
241. Luisada, A.: Della muscolatura bronco-polmonare. Sue alterazioni sistemiche in varie condizioni morbose. Arch. Ist. biochim. ital. **1933**, No 1.
242. — Sulle lesioni permanenti prodotte dall'asma bronchiale. Clin. med. ital. **64**, No 3 (1933).
243. McPhedran, A.: Diseases of the bronchi. „Modern Medicine" von Osler and McCrae. Philadelphia: Lea and Febiger.
244. Marchand, F.: Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthma usw. Beitr. path. Anat. **6**, 251 (1916).
245. — Ein neuer Fall von Asthma bronchiale mit anatomischer Untersuchung. Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 184 (1918).

246. MOENCKEBERG, J. G.: Verh. path. Ges. **14**, 179 (1909).
247. PEPERE, A.: Dell'iperplasia muscolare del polmone come esito raro di infiammazioni croniche. Gazz. med. Roma **1906**, No 32.
248. REINBERG, S. A.: Röntgen-ray studies on physiology and pathology of the tracheobronchial tree. Brit. J. Radiol. **30**, 451 (1925).
249. RINDFLEISCH, E.: Die Muskulatur der kleinen Bronchien und des Lungenparenchyms. Med. Zbl. **1872**, Nr 5, 65.
250. SAMEK, F.: Di un caso di bronchiettasie multiple cirrotiche con diffusa iperplasia del tessuto muscolare del polmone usw. Pathologica (Genova) **22**, No 459 (1930).
251. STEINBERG, B.: The mechanism of an asthmatic attack in chronic allergic asthma. J. Allergy **3**, 139, 212 (1932).
252. SUPINO, L.: Sulla patogenesi delle bronchiettasie acquisite. Arch. ital. Anat. Ist. pat. **3**, 285 (1932).
253. TEDESCHI, C.: Neoformazione di tessuto muscolare liscio nei processi morbosi acuti del polmone. Pathologica (Genova), 15. Dez. **1930**.
254. — Ancora sulla iperplasia muscolare nelle polmoniti acute. Pathologica (Genova) **25**, No 500 (1933).
255. TICHMENEFF: Zit. nach HUBER und KOESSLER (233).
256. TSUJI, K.: Eine neue Theorie der Entstehung des Bronchialasthmas. III. Mitt. Kioto: Isseido 1932.
257. WADA: Zit. nach TSUJI (256).

VII. Menschliche Pathologie.

258. ANTONIAZZI, E.: Modificazioni dello stroma connettivo-elastico del polmone nell'enfisema polmonare cronico. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **1933**.
259. ARESU, M.: I processi iperplasici del tessuto muscolare liscio. Sperimentale **5/6** (1923).
260. ASCOLI, M. u. U. CARPI: Der gleichzeitig doppelseitige künstliche Tiefdruckpneumothorax. Erg. inn. Med. **38**, 1 (1930).
261. BANANDI: Zit. nach LUCACER (302).
262. BANTI, G.: Tratt. Anat. Pat. Soc. Editr. Libr., Milano.
263. BASS, E.: Beiträge zur Frage der nervösen Atmungsregulation. I., II. u. III. Mitt. Z. exper. Med. **43**, 223 (1924); **44**, 463 (1925); **46**, 55 (1925).
264. — Die nervöse Atmungsregulation beim Asthma bronchiale. I. u. II. Mitt. Z. exper. Med. **51**, 158, 183 (1926).
265. BASTAI, P.: Il problema clinico e biologico dell' asma bronchiale. Minerva med. **1930**, No 16—17.
266. BENEDETTI, P.: Collasso massivo del polmone. Bologna: Cappelli.
267. BÉZANÇON, F. et DE S. I. JONGH: Asthme et tuberculose. Paris méd. **29**, 20 (1921).
268. BRADFORD, R. J.: Zit. nach MACKLIN (307).
269. BRAUER, L.: Pathologie und Therapie der Bronchiektasien. Verh. Ges. inn. Med., 20.—23. April 1921.
270. BRISCOE, C. J.: The mechanism of post-operative massive collapse of the lung. Quart. J. Med. **13**, 293 (1919—20).
271. BRUNS, O. u R. HERBST: Die Veränderungen der Lungenfunktion durch Emphysem, Bronchitis und Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1932 II**, Nr 35, 1385.
272. BUFALINI, E.: Contributo clinico allo studio dei rapporti asma bronchiale-tubercolosi polmonare. Policlinico sez. prat., **29**, 709 (1922).
273. BULLOWA, I. G. M. and C. GOTTLIEB: Additional experimental studies in bronchial function. Amer. J. med. Sci. **160**, 98 (1920).
274. BURNAND: Zit. nach LUCACER (302).
275. CLERF, L. H.: Bronchoscopy as an aid in diagnosis and treatment of bronchial asthma. J. amer. med. Assoc. **89**, 872 (1927).
276. CARBOGNIN, G.: Fisiomeccanica della respirazione e tbc. apicale. Tubercolosi **1933**.
277. CARRARI, G.: Ricerche di elettrobroncografia su bambini laringo-stenotici con fistola tracheale. Valsalva **1931**.
278. CATALDI, G. M.: La funzione muscolare del polmone durante i procedimenti di collassoterapia. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **1934**, No 2.
279. DUMAREST, MOLLARD et C. REYNAUD: Quelques remarques sur le pnx éléctif. Paris méd. **1929**, 263.

280. Englmann: Das pneumotachographische Bild des Asthma bronchiale. Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 280 (1927).
281. Elliott, P. R. and L. A. Dingley: Massive collapse of the lung following abdominal operations. Lancet **1914**, Nr 4732.
282. Fagiuoli: Tentativi di pneumotorace contemporaneamente bilaterale. Pathologica (Genova), 1 sez., **1914**.
283. Friedenthal: Zit. nach Benedetti (266).
284. Frugoni, C. e G. Ancona: Asma bronchiale. U. T. E. T. Torino 1927.
285. — et G. Melli: De l'asthme bronchique. Rapport I. Congr. internat. Asthme Mont-Dore, 4./5. Juni 1932.
286. — — Malattie allergiche-in „Tratt. di Med. Int." von Ceconi-Torino, Ediz. Minerva med. **1932**.
287. Gherardini, G.: Contributo alla conoscenza del collasso massivo del polmone. Giorn. Med. prat. **1929**.
288. Gwerder-Pedoja, J.: Il pneumotorace ad ipotensione. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **1921**.
289. Hofbauer, L.: Semiologie der verschiedenen Arten von Kurzatmigkeiten. Jena 1904.
290. — Atmungspathologie und Therapie. Berlin: Julius Springer 1921.
291. — Asthma. Wien: Julius Springer 1928.
292. Iacchia, P.: Bronchiettasie. Bologna: Cappelli 1931.
293. Jackson, C. and W. E. Lee: Massive collapse of the lung. Ann. Surg. **82**, 364 (1925).
294. Jacobaeus, H. C., G. Selander and N. Westermark: Attempt at a clinical functional test of the emptying capacity of the bronchi. Acta med. scand. (Stockh.) **71**, 379 (1929).
295. Jacquelin, A. J. Bertrand et G. Bonnet: Les réactions vaso-motrices broncho-pulmonaires d'origine digestive. Nutrition (Paris) **3**, 331 (1933).
296. Kalteyer, F. J.: Zit. nach Clerf (275).
297. Keiper, G. E.: The bronchoscopie treatment of spasmodic asthma. Ann. of Otol. **23**, 53 (1914).
298. Lénart, E.: Beobachtungen über das Verhalten der glatten Muskulatur der kleineren Luftwege bei verschiedenen Erkrankungen. Zbl. Path. **34**, 202 (1923).
299. Letulle, M.: L'emphysème pulmonaire. Arch. med.-chir. Appar. respirat. **3**, 89 (1928).
300. Lewis jr., W. H.: Einige Beobachtungen über die Lungenventilation bei Asthma bronchiale. Z. exper. Med. **82**, 71 (1932).
301. Lucacer, M.: Pneumothorax controlatéral insatiable. Revue de la Tbc. **12**, 138 (1931).
302. — Atropina e pneumo „insaziabile". Lotta contro Tbc. **1931**, No 8.
303. Lukens, R. M.: Bronchoscopy in the treatment of asthma. The Laryngoscope **35**, 227 (1925).
304. Luisada, A.: La muscolatura liscia dell'apparato respiratorio negli accessi di asma bronchiale anafilattico. Minerva med. **1929**, No 20.
305. — Della muscolatura bronco-polmonare. Sue alterazioni sistemiche in varie condizioni morbose. Arch. Ist. biochim. ital. **1933**, No 1.
306. — Sulle lesioni permanenti prodotte dall'asma bronchiale. Clin. med. ital. **64**, No 3 (1933).
307. Macklin, C. C.: The musculature of the bronchi and lungs. Physiologic Rev. **9**, 1 (1929).
308. — The dynamic bronchial tree. Amer. Rev. Tbc. **25**, 393 (1932).
309. — Functional aspects of bronchial muscle and elastic tissue. Arch. Surg. **19**, 1212 (1929).
310. Matas, R.: On the present status of the postoperative pneumopathies. Internat. Clin. **2**, XLI, 1 (1931).
311. Mayeda, S.: Röntgenologische Untersuchungen über die peristaltischen Bewegungen der menschlichen Bronchien. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **58**, 149 (1930).
312. McPhedran, A.: Diseases of the bronchi. "Modern Medicine" von Osler and McCrae. Philadelphia Lea and Febiger.
313. Melli, G.: Osservazioni e ricerche sull' ipersensibilità con particolare riguardo all'asma bronchiale. Riforma med. **1928**, No 7 u. 20.
314. Morawitz, P.: Asthma cardiale mit eosinophilem Katarrh. Ther. Gegenw. **73**, 146 (1932).

315. MORISON, J. M. W.: Brit. med. Ass. Lecture on "Massive collapse of the lung". Brit. med. J. **2**, 237 (1930).
316. NEERGAARD, K. v.: Verh. Ges. inn. Med. **1930**.
317. ORSOS, F.: Über das elastische Gerüst der normalen und der emphysematösen Lunge. Beitr. path. Anat. **41**, 95 (1907).
318. OSELLADORE, G. e A. LUISADA: Contributo allo studio delle broncopneumoniti post-operatorie. Clinica chir. **1930**.
319. PASTEUR, W.: Zit. nach BENEDETTI (266).
320. PERRIER u. SALOZ: Zit. nach BENEDETTI (266).
321. REGAN, J. C.: Massive collapse of the lung in acute poliomyelitis. Lancet **2**, 1222 (1924).
322. REINBERG, S. A.: Röntgen-ray studies on physiology and pathology of the tracheo-bronchial tree. Brit. J. Radiol. **30**, 451 (1925).
323. ROSSEL, G.: Developpement extraordinaire des lobes pulmonaires inférieurs restés sains chez un malade traité par pnx artificiel droit. Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 2, 793.
324. SANTE, L. R.: Massive collapse of the lung. J. amer. med. Assoc. 88, 1539 (1927).
325. SERGENT, E.: L'indépendence cinématique des lobes pulmonaires. Quest. clin. d'actualité, p. 218. Paris: Masson & Co. 1929.
326. SIEBECK: Zit. nach BRUNS und HERBST (271).
327. SIEPER: Zit. nach BRUNS und HERBST (271).
328. SILVESTRI: Zit. nach MELLI (313).
329. SCHIASSI, F.: Il collasso massivo del polmone. Arch. Pat. e Clin. med. **6** (1924).
330. SCOTT: Zit. nach SCHIASSI (329).
331. SORS et A. CLERMONT: Un cas de developpement considérable des lobes sains au cours du pnx éléctif. Revue de la Tbc. **1933**, 732.
332. STAEHELIN, R. u. A. SCHUETZE: Spirographische Untersuchungen an Gesunden, Emphysematikern und Asthmatikern. Z. klin. Med. **75**, 15 (1912).
333. STAEUBLI, C.: Beitrag zur Kenntnis und zur Therapie des Asthmas. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 3, 113.
334. STEINBERG, B.: The mechanism of an asthmatic attack in chronic allergic asthma. J. Allergy **3**, 139 u. 214 (1932).
335. STORM v. LEEUWEN, W., I. NIEKERK u. G. A. WEITZ: Studien über Atmung und Thoraxform bei Asthma und Emphysem. Münch. med. Wschr. **1933**, 681.
336. SUNDER-PLASSMANN, P.: Physikalisch-nervöse Kreislaufregulation und ihre klinische Bedeutung. Klin. Wschr. **1933**, Nr 47, 1832.
337. SUPINO, L.: Sulla patogenesi delle bronchiettasie acquisite. Arch. Anat. Ist. pat. **3**, 285 (1932).
338. TEDESCHI, C.: Ancora sulla iperplasia muscolare nelle polmoniti acute. Pathologica (Genova) **25**, No 500 (1933).
339. THIEL, K.: Pneumotachographische Studien. II. Die kardiale Dyspnoe. Dtsch. Arch. klin. Med. **167**, 208 (1930).
340. TSUJI, K.: Über die Frage nach dem Wesen des Bronchialasthmas. I. Mitt. Acta Scholae med. Kioto **12**, 1 (1929).
341. — Eine neue Theorie für die Entstehung des Bronchialasthmas. II. Mitt. Acta Scholae med. Kioto **13**, 111 (1931).
342. — Eine neue Theorie der Entstehung des Bronchialasthmas. III. Mitt. Kioto: Isseido 1932.
343. VIOLA, G.: La funzione attiva e il tono polmonare nella inspirazione e nella espirazione desunti dalla osservazione clinica. Bull. Sci. med. **99 X**, 5 (1928).
344. — La funzione attiva e il tono del polmone nella inspirazione e nella espirazione desunti dalla osservazione clinica. Fol. med. (Napoli) **15**, 126 (1929).
345. WASSERMANN, S.: Asthma cardiale. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1926.
346. — Das akute kardiale Lungenödem und sein reflektorischer Mechanismus. Wien. Arch. inn. Med. **23** u. **24** (1933).
347. — Über den Mechanismus der paroxismalen Herzatemnot und des Asthma bronchiale. Klin. Wschr. **1930 I**, 1121.
348. WITTKOWER, E. u. H. PETOW: Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände. III. Mitt. Z. klin. Med. **106**, 215 (1927).

349. Wittkower, E. u. H. Petow: Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände. V. Mitt. Z. klin. Med. **119**, 293 (1932).

350. Binet, L.: In "Traité de physiologie normale et pathologique" T. V. Paris: Masson & Co. 1934.
351. Laufer, S.: Sul meccanismo di azione della frenico-exeresi nella cura della tubercolosi polmonare. Rass. Ter. e Pat. clin. **2**, 559 (1930).
352. Luisada, A.: Zur Frage einer Eigenkontraktilität der Lungen. Z. Biol. **95** (1934).
353. Katzilambros, L.: Le modificazioni del reperto ascoltatorio del polmone sotto l'influenza di sostanze ad azione vagosimpatica. Policlinico, sez. prat. **41**, 931 (1934).
354. Reinhardt, E.: Beiträge zur Kenntnis der Lunge als neuro-vascularen und neuromuskularen Organs nach Beobachtungen an der Lunge des lebenden Kaninchen. Virchows Arch. **292**, 322 (1934).
355. Stöhr, Ph. jr.: Zit. nach Reinhardt (354).
356. Takino, M.: Zit. nach Reinhardt (354).
357. Corradini, G. e C. Pegoraro: Su l'anatomia patologica dell'asma bronchiale. Riv. Clin. med. **1934**, No 3/4.
358. Traube: Zit. nach Reinhardt (354).

I. Dynamische Elemente der normalen Lungenstruktur.

Die Tatsache, daß die Lunge auch ein muskuläres Organ ist, ist erst in neuerer Zeit hervorgehoben worden. Hauptsächlich waren es die ausgedehnten Untersuchungen über die Histologie der Lunge, welche, von klinischen Gesichtspunkten ausgehend, dem Problem näher rückten.

Die glatte Muskulatur der Lunge kann in ihrer Gesamtheit als ein *contractiles Netz* aufgefaßt werden, welches die Schleimhaut des gesamten Bronchialbaumes, von der Larynx bis zur Mündung der Alveolen, umfaßt und deren Maschen sich allmählich verjüngen [Macklin (20, 21)].

Nach der üblichen Einteilung wäre dieses Netz in zwei Teile zu zerlegen: der Teil der zuführenden Bronchien und jener der respiratorischen. Es müssen jedoch dabei folgende Erwägungen gemacht werden: daß die Bronchien zum großen Teil intrapulmonal gelegen sind und als solche (worauf später noch näher eingegangen wird) nicht nur die Bewegungen des Lungengewebes mitmachen, sondern auch dieses gewissermaßen beeinflussen; und daß einige Autoren den Standpunkt vertreten, daß ein gewisser Antagonismus zwischen der Funktion der großen Bronchien und jener der kleinen bestehen soll, da die Kontraktion letzterer auf die Alveolen in verschiedener Weise sich auswirken kann.

Angesichts der Schwierigkeiten jedoch eine genaue Abgrenzung zwischen den beiden Zonen dieses Netzes zu treffen und unserer noch lückenhaften Kenntnis der Lungenfunktion, erscheint eine solche schematische Einteilung doch noch die annehmbarste, so daß wir bei der Behandlung dieser Frage einerseits die Trachea, Bronchien und Bronchiolen, andererseits die respiratorischen Bronchiolen, die Alveolargänge, die Infundibula, die Alveolen und schließlich das interstitielle Gewebe gegeneinander abgrenzen möchten.

Trachea. Bekanntermaßen besitzt die Trachea an ihrer hinteren Fläche einen *longitudinalen* Streifen von schlaffem Gewebe, welches früher als ein *fibröses* betrachtet wurde. In neuerer Zeit jedoch wurde dessen contractile Eigenschaft einwandfrei erwiesen. In der Tat enthält dieses transversale Bündel muskuläre Fasern, welche die Trachealringe miteinander verbinden und bei

einigen Spezies auch über diese hinwegziehen. Man beobachtet hier außerdem fast konstant bogenförmig oder schief verlaufende Bündel. Es kommt auf diese Weise ein Muskelnetz zustande, dessen Maschenhohlräume sich öffnen, wenn die Trachea sich verlängert, was im Inspirium oder bei gewissen peristaltischen Bewegungen der Fall ist.

Große und mittlere Bronchien. Von Gebilden mit muskulärer Struktur von der Art der Trachea, wie die großen Bronchien, gelangt man zu solchen, wie es die mittleren Bronchien sind, die nur Knorpelplatten besitzen. Hier umgeben die muskulären Schichten das ganze Bronchialrohr durch starke spiralförmig angeordnete und netzartig zusammenlaufende Bündel, die sich in transversaler Richtung spitzwinklig treffen. Das ist der Grund, warum an Transversalschnitten die Bündel nur einen Teil der Zirkumferenz zu umgeben scheinen.

Bronchiolen. Die muskulären Wandungen der Bronchiolen werden relativ dicker und besitzen daher einen größeren funktionellen Wert.

Nach MILLER (22) sind sie 0,02—0,03 mm dick und 0,008—0,05 mm weit; nach HUBER und KOESSLER (14) haben die Bronchien mit einem Durchmesser von 10 mm eine Wandung von 1 mm mittlerer Dicke und Muskel von 0,1 mm Dicke. Die Bronchien von 5 mm Durchmesser haben eine mittlere Wanddicke von 1 mm und Muskel von 0,08 mm; die Bronchien von 1 mm Durchmesser sind 0,3 mm dick und ihre Muskeln 0,02 mm; die Bronchiolen mit einem Durchmesser von 0,3 mm haben eine mittlere Wanddicke von 0,05 mm und eine Muskelschicht von 0,01 mm.

Lunge. Bei der Beschreibung der Struktur des muskulären Anteils der Lunge werde ich größtenteils mich an die von BALTISBERGER (2) gegebene halten, der unter den neueren Untersuchern wohl die klarste Auffassung gezeigt hat.

Während für die Bronchien und Bronchiolen die muskulären Schichten schon von den ersten Untersuchern anerkannt wurden, so war das Vorhandensein von Muskelfasern in den Alveolargängen, Infundibula und Alveolen von den meisten Autoren in Frage gestellt worden. KÖLLIKER nahm die Muskulatur der Alveolargänge an, lehnte aber eine solche für die Infundibula und Alveolen ab. Diese Auffassung wurde ferner vertreten von DONDERS (9), SCHULZE (34), EBERTH (11), MILLER (23) und MÜLLER (26). HIRSCHMANN (13) und RINDFLEISCH (32) nahmen eine Muskulatur bei den Infundibula an, während MOLESCHOTT (25) und KÖLLIKER (16) (in seiner früheren Auffassung) und PISO-BORME (28) auch eine alveolare Muskulatur annahmen. Diese Verschiedenheit rührt zum Teil von den verschiedenen Versuchsobjekten der einzelnen Untersucher her, aber auch zum großen Teil von den späteren Errungenschaften der histologischen Technik, welche zur Zeit von MOLESCHOTT und PISO-BORME nicht noch es ermöglichte, Muskelzellen von Adventitiazellen zu unterscheiden.

Beim heutigen Stand der Dinge können wir die Muskulatur der Lunge schematisch folgendermaßen zusammenfassen:

a) Muskulatur des Parenchyms. Die respiratorischen Bronchiolen und die Alveolargänge sind von einer Schicht glatter Muskelfasern umgeben, die jener der größeren Bronchiolen sehr ähnlich sind (zahlreiche elastische Fasern gesellen sich diesen bei). Und in der Tat wird die Muskelschicht immer diskontinuierlicher, bis sie sich in ein Muskelnetz aufteilt, mit großen von Bindegewebe ausgefüllten Maschenhohlräumen. Sobald der Bronchiolus das Kaliber eines respiratorischen Bronchiolus erreicht hat, beginnen die Muskelbündel des Netzes allmählich sich zu verjüngen und die Mündung einiger Alveolen zu umgeben. Je weiter man der Peripherie sich nähert, um so zahlreicher werden die Alveolen, die an die Stelle des Bindegewebes gerückt sind und schließlich die ganze Zirkumferenz einnehmen. Schematisch läßt sich also sagen, daß es ein myo-elastisches Netz gibt, welches die alveolaren Mündungen umgibt und den elastischen Fasern

der eigentlichen Alveolarwand als Stütze dient. Die von zarten Bindegewebsschichten und einigen elastischen Fasern umgebenen Muskelfasern laufen in schiefer Richtung in der Wand der respiratorischen Verzweigungen zusammen und bilden das fundamentale Gerüst der Lunge.

Meistens verdünnt sich die Muskulatur nach und nach und wird, bevor der Alveolargang, einschließlich des zugehörigen Infundibulums, endigt, von einem ausschließlichen fibro-elastischen Netz ersetzt. Wo jedoch die Entwicklung

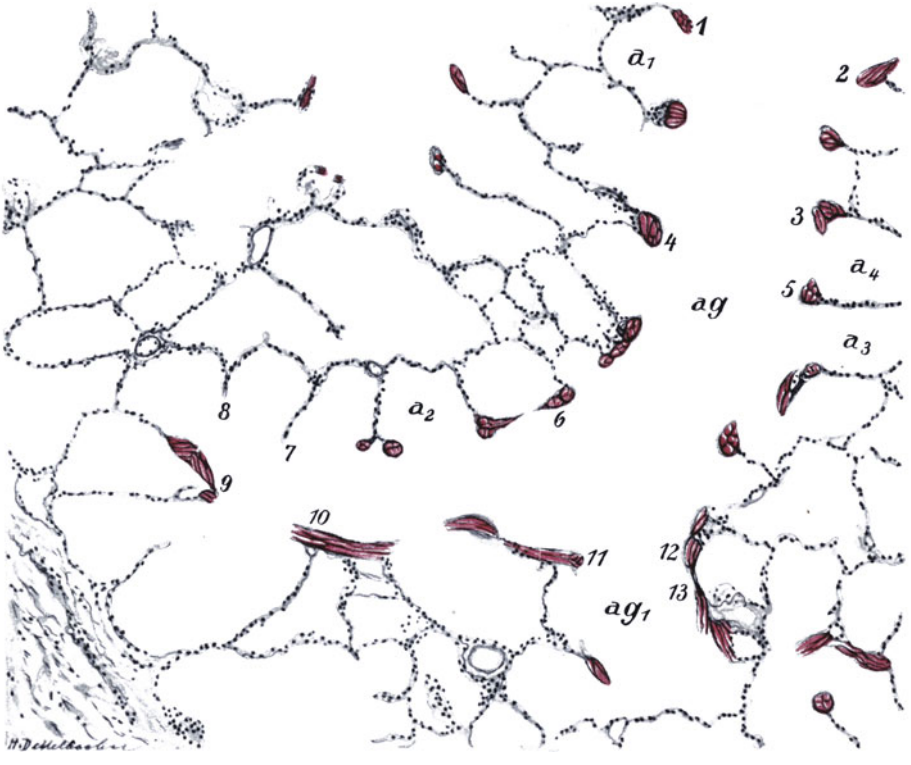


Abb. 1. Struktur des Ductus alveolaris einer normalen Lunge. Longitudinalschnitt. (Nach BALTISBERGER.)

des Alveolarganges nicht vollständig war (wie dies häufig an der Peripherie der Lunge beobachtet wird), stellen die Infundibula Endgänge dar, die von Muskelfasern bekleidet werden. Die Alveolarwand besitzt keine eigentliche glatten Fasern, ist jedoch öfters mit aus den Alveolargängen oder Gefäßen kommenden glatten Fasern versehen oder sie ist mit glatten Fasern des interstitiellen Muskelgeflechtes in Berührung.

Unter dem Mikroskop zeigen die Alveolargänge, sowohl longitudinal, als auch transversal getroffen, ein ganz charakteristisches Aussehen: die longitudinalen Schnitte lassen zahlreiche alveoläre Ausbuchtungen erkennen, die in zwei Reihen sich anordnen, die offen münden und voneinander durch Septa getrennt sind. Die eigentliche Gangweite wird bestimmt durch die freien Enden der Alveolarsepta, welche knopfartig aufgetrieben sind. Diese „Knöpfe" sind meistens schief getroffen, zeigen eine ovale Sektion und enthalten viele Muskelfasern (s. Abb. 1). Die transversalen Schnitte zeigen die sog. „Rosetten", das sind Alveolen, die sich um einen Hohlraum (dem Alveolargang) kreisförmig anordnen

Die Wand dieses Ganges ist ausschließlich von „Knöpfen" eines Gewebes dargestellt, welches den Interalveolarsepta zur Stütze dient.

An beiden Schnittflächen erscheinen die Knöpfe gebildet von einer zarten dünnen Schicht Plattenepithels, das zarte Muskelbündel umgibt, die je nachdem sie vom Schnitt getroffen werden, von einigen Bindegewebsfasern umgeben oder von diesen durchkreuzt werden. Die Räume zwischen den Knöpfen stellen die Mündungen der Alveolen in die Alveolargänge und respiratorischen Bronchiolen dar. Die Knöpfe sind also nichts anderes, als die Schnittpunkte der Maschenbündel des myoelastischen Netzes, welches die Wand der Gänge und das Hauptstroma der Lunge bildet. Dieses Bild veranlaßte wohl KÖLLIKER (16) von einem Alveolensphincter und DUBREUIL und LAMARQUE (10) von „glatten plexiformen Sphinctern der Alveolargänge" zu sprechen.

b) Interstitielle Muskulatur. Im interstitiellen Bindegewebe findet man ein reiches Geflecht von (mehr oder weniger angeordneten) glatten Muskelfasern. Zum Teil ist die interstitielle Muskulatur von den interlobären und interlobulären Septen gefensterten Geflechten zusammengesetzt, zum Teil von den Lymphgefäßen der Septa und den das subpleurale Gewebe auskleidenden Schichten und endlich von unregelmäßig um die Gefäße (besonders die kleinen Venen) angeordneten Bündel, die sich da und dort anastomotisch verbinden. Man kann ferner auch aberrante Bündel beobachten. Auch die *Pleura* besitzt mehrere Muskelschichten, die zum großen Teil den die Lymphgefäße bekleidenden Fasern sich verbinden.

In dieser Beschreibung bin ich, wie schon erwähnt, BALTISBERGER (2) gefolgt, der eine ganz gesunde Lunge eines Hingerichteten untersuchen konnte. Diese an Menschen gemachten Beobachtungen decken sich nicht ganz mit denjenigen, die bei anderen tierischen Spezies gemacht wurden, auf welche aus Raummangel hier nicht näher eingegangen werden kann.

Struktur des Alveolus. Die obige Beschreibung hat vornehmlich das glatte Muskelgewebe berücksichtigt, da es sich dabei um ganz neue Errungenschaften handelt. Es sollen nun einige Worte über den Alveolus gesagt werden, der, wie erwähnt, wohl keine glatten Muskelfasern besitzt, jedoch mit den glatten Muskelfasern anderer Systeme häufig in Berührung kommt. Der Alveolus stellt den zartesten Lungenabschnitt dar. In ihm spielt sich der Gasaustausch ab, der ja das Charakteristikum dieses Organs ist. Die Alveolarwand ist von platten kernhaltigen Zellen ausgekleidet, welche ausgesprochene granulopexische Eigenschaften besitzen, für welche der von BUSINCO und GIUNTI (7) gewählte Ausdruck „Pneumocyten" um so eher angebracht erscheint, als deren Ursprung (ob mesenchymal oder epithelial) noch nicht endgültig entschieden ist und ihnen eine spezifische Atemfunktion zukommt. In der Alveolarwand verläuft eine große Zahl von Blutcapillaren, deren jedes von einem Endothel, einer zarten strukturlosen Membran und einem allerfeinsten adventitiellen Reticulum ausgekleidet ist [VOLTERRA (37)]. Von diesem Reticulum zweigen die Gitterfasern ab, welche eine Art Korb, mit einer durch eine größere Faser verstärkten Mündung bilden [OGAWA (27)]. Vom pericapillären Netz und von den dicken Fasern lösen sich argentophyle Fasern ab, um die Basalmembran zu bilden, die nichts anderes als die Fortsetzung der Basalmembran der kleinen Bronchien darstellt [MILLER (22, 23)]. Ferner wären die elastischen Fasern des Alveolus zu erwähnen, die wir übergehen können, da diese als bekannt gesetzt werden.

Muskuläre Lungenstruktur bei verschiedenem Alter. Die neuen Untersuchungen von MILLER (22), MACKLIN (21), BAUDRIMONT (4), LUISADA (18, 19)

bestätigen die von BALTISBERGER vertretene Auffassung für die Lunge des Jugendlichen. BAUDRIMONT hat histologische Untersuchungen an Kinderlungen angestellt und festgestellt, daß in den ersten Lebensjahren in der Alveoluswand noch zahlreiche glatte Muskelfasern vorhanden sind, während sie mit zunehmendem Alter der Mündung der Alveolargänge, d. i. den „Knöpfen" zustreben.

In einer systematischen Untersuchungsreihe über die Lungenstruktur[1] habe ich ein vergleichendes Studium an Lungen verschiedenen Alters angestellt (19); die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Für Jugendliche zwischen 15 und 35 Jahren trifft die Beschreibung von BALTISBERGER vollständig zu, jedoch mit der Reserve, daß es sich nicht um an chronischen oder mit Kachexie einhergehenden Krankheiten Gestorbenen handeln darf, bei welchen die Lungenmuskulatur atrophisch ist.

Kinderlungen zeigen eine Lungenmuskulatur, die beträchtlicher ist als sie dieser Autor angibt. Die „Knöpfe" der „Rosetten" sind dicker, voller und zeigen starke Muskelbündel; von ihnen lösen sich häufig vereinzelte Zellen ab, oder Gruppen von zwei bis drei, die sich in ein Interalveolarseptum einnisten; die Infundibula haben größtenteils Muskelbekleidung, wenn auch unvollständige. Auch bei Kindern ist es ein seltenes Vorkommnis, glatte Muskelfasern in der Alveolarwand zu finden, es sei denn, daß Gefäßchen oder Bronchiolen in deren Nähe sichtbar sind usw. In diesen Fällen handelt es sich aber nicht um regelmäßig vorhandene, sondern zufällige Fasern.

Beim *Erwachsenen* und *dem höheren Alter* zuneigenden Individuen konnte ich eine Tendenz zu einer allmählichen Verdünnung der peripheren Bündel glatter Fasern feststellen. Auch hier jedoch mit einigen Ausnahmen, da gewisse pathologische Formen mit Hypertrophie der Lungenmuskulatur einhergehen.

Beim *Greis* findet man in den Rosetten nur dünne, kleine „Knöpfe", die von einer oder zwei glatten Muskelzellfasern und von einem reichlichem, häufig muskelfasernfreiem Bindegewebe zusammengesetzt werden. Die Infundibula haben nur vereinzelte glatte Fasern, die auch in der subpleuralen Schicht selten sind. Die respiratorischen Bronchiolen haben nur außerordentlich schwach entwickelte Muskelbündel.

Zusammenfassend kann man im Respirationsapparat ein ausgedehntes Muskelnetz, oder besser ein myoelastisches Netz, von großer anatomischer und funktioneller Bedeutung feststellen. Dieses Netz nimmt beim Larynx seinen Anfang, steigt längst der Trachea nach abwärts, um allmählich mit der Verjüngung der Bronchiolen an Dicke und Ausdehnung zuzunehmen; es nimmt in den Alveolargängen die größte Ausbreitung und den wichtigsten Bestandteil ein, da es hier die Grundlage für das elastische und retikuläre Netz der Alveolen bildet. Dieses reicht bis zur Mündung in die Alveolen, aber da im Lungenparenchym von Muskelschicht umgebene Blut- und Lymphgefäße vorhanden sind und in der Lunge ein interstitielles mit zahlreichen glatten Fasern durchdrungenes Gewebe sich befindet und endlich die Alveolarwand mit den Bronchialverzweigungen in unmittelbare Berührung tritt, scheint

[1] Während BALTISBERGER seine Schnitte mit der Azocarminmethode nach HEIDENHAIN färbte, verwendete ich gleichzeitig folgende Farbenmethoden: VAN GIESON modifiziert, GALLEGO-VANNUCCI, LOEWENSTEIN; der Grund für diese Wahl ist andernorts (18) nachzulesen.

der Ausdruck BALTISBERGERs nicht übertrieben, daß es keinen Kubikmillimeter Lungengewebes ohne Muskelfasern gäbe. Diesem Gewebe ist demnach, einerseits für die Lungendynamik eine besondere Bedeutung beizumessen, andererseits ist in diesem auch die Erklärung von vielen bisher ungeklärt gebliebenen Lungenerscheinungen zu suchen.

Innervation der Lunge. An der Innervation der Lunge nehmen Fasern des *Vagus* und des *Brustsympathicus* teil. Beiderseits, an der Höhe der Kreuzung der Bronchien, gehen vom Vagus bronchiale Zweige ab, welche sich mit den Zweigen der anderen Seite anastomosieren und einen hinter der Bifurkation der Trachea gelegenen Plexus darstellen. Von diesem zweigen dann Fasern ab, die längs der Bronchien ziehen und sich nach und nach verzweigen und gemeinsam mit den Fasern aus den ersten Brustganglien des Sympathicus den *vorderen* und *hinteren Lungenplexus* bilden.

Das scheinbare Überwiegen der vagalen Fasern über die sympathische hatte seinerzeit zur Annahme geführt, daß die Innervation vorherrschend eine vagale wäre. Neuere Untersuchungen von BRAEUCKER (6) haben jedoch diesen Anschauungen widersprochen. Aus diesem geht hervor, daß der sympathische Anteil von aus den Brustganglien stammenden Fasern herrühre und daß der Vagus beim Menschen ein *gemischter Nerv* sei, der aus bulbären und spinalen Fasern sich zusammensetzt, welche längs ihres ganzen Verlaufes diesem durch die fortwährende vagosympathische Anastomosen sich hinzugesellen. Zieht man ferner in Betracht, daß die spinalen und bulbären Fasern, sich nach und nach in die Lungenplexuse verflechten und nicht getrennte Angriffspunkte an den Organen besitzen, sondern, vereinigt bis zum Ende ziehen, so ist die Auffassung der Lungeninnervation als vom gesamten vegetativen System herrührend (BRAEUCKER) gerechtfertigt.

Die visceralen Fasern dieses Systems werden gewöhnlich als prägangliäre Fasern aufgefaßt, die ihre Endigungen in den an der Peripherie, in der Wand der Bronchiolen selbst gelegenen Ganglien haben. Die postgangliären Fasern verlaufen jedoch in der von diesen innervierten Wand der Bronchiolen selbst.

Aus kürzlich erschienenen Arbeiten TAKINOs (356) geht hervor, daß die Bronchien ein intramurales Nervensystem besitzen, wie Herz, Magen und Darm.

Nach Untersuchungen von SUNDER-PLASSMANN (35, 36) findet man in der „Muscularis mucosae" der Bronchien neurovegetative Receptorenfelder, ähnlich jenen, wie man sie im Sinus caroticus findet.

Die Bedeutung der intramuralen Ganglien und der Lungenplexuse für die Lungendynamik wird später besprochen werden. Wir werden sehen, wie schwer es fällt, die glatten Fasern von den Ganglien, die sie enthalten, funktionell zu trennen, welche Bedeutung den kurzen Reflexen zukommt und schließlich wie das Vorhandensein der Lungenplexuse das gleichsinnige Verhalten der überlebenden isolierten Lunge und der künstlich gedehnten Lunge zu erklären vermag.

II. Methodik.

1. Untersuchungsmethoden der Lungendynamik am Tier.

Ältere Untersuchungen: GERLACH (71), RIEDEL[1], EDINGER[1], SANDMANN (115) hatten in ihren Untersuchungen über die Lungendynamik gleich nach der Abtötung des Versuchstieres die Trachea mit einem Manometer verbunden und die Druckvariationen beobachtet.

[1] Zit. nach EINTHOVEN (62).

MacGillavry (99) hatte später am eröffneten Brustkorb eines getöteten Tieres folgende Versuchsanordnung getroffen: Er bewirkte kleine Verletzungen im Lungenparenchym und beobachtete, ob ein Luftstrahl, der in die Trachea geschickt wurde, beim Austritt aus diesen Öffnungen Druckvariationen erlitt. Etwas ähnliches haben kürzlich Sollmann und Oettingen [zit. nach Binet (350)] gemacht; nur wurden die Lungen durch die Trachea perfundiert. Mit feinerer aber auch schwierigerer Methodik gingen Roy und Graham-Brown (114) an dieses Problem heran; in einen Bronchus von kleinem Kaliber führten sie ein sehr feines Glasrohr ein, welches an einem Ende mit einer tierischen Membran verschlossen war, an seinem anderen Ende aber mit einem die Volumsänderungen des Bronchus registrierenden Plethysmograph versehen war. François-Frank (68) führte einen artifiziellen Faktor ein, da er den intrapleuralen Druck und die Volumsänderungen des Thorax curarisierter Tiere, deren Lunge er mittels einer Pumpe rhythmisch dehnte, ausführen ließ. Diese nicht sehr empfindliche Methode sollte eine Bronchialkonstriktion bei Verkleinerung der respiratorischen Schwankungen ergeben.

Einthoven (62) hatte bei seinen ausgedehnten Untersuchungen über die Lungendynamik folgende technische Anordnung getroffen: Am curarisierten Hund wurde der Thorax eröffnet und mittels einer Pumpe die Lungen in rhythmischer Weise gedehnt. Während einer kurzen Periode der Lufteinblasung (künstliches Inspirium) wurde die Trachea an ein Quecksilbermanometer verbunden, welches einen Druckanstieg zeigte, sobald eine Bronchialkonstriktion (so dachte man wenigstens) dem Lufteintritt ein Hindernis setzte. v. Basch (41) erhob später Einwände gegen diese Methodik, auf deren geringe Genauigkeit und zahlreiche Fehlerquellen er hinwies.

Wenig bekannt sind die Untersuchungen am vago-pulmonären und bulbo-vago-pulmonären Präparat, die von Fano und Fasola (64) an der Schildkrötenlunge angestellt wurden. Sie reizten auf elektrischem Wege den Nerv und studierten die intrapleuralen Druckvariationen.

Onkographie der Lunge. Die Methodik der Lungenonkographie wurde von Dixon und Brodie (60) im Jahre 1903 beschrieben und später vielfach modifiziert. Sie besteht in der Einführung eines Lungenlappens in einem Glasplethysmographen und in der Messung der Volumschwankungen, die der Lappen durch rhythmische Lufteinblasung in die Trachea, mittels einer Pumpe, erfährt. Man dachte, daß, da die Luftströme aus der Pumpe immer an Kraft und Volumen gleich waren, die Volumschwankungen der Lunge von einem Anstieg der Resistenz, den die Luft durch einen „Bronchialspasmus" anfinden sollte, abhängen würden. Dixon und Brodie untersuchten vornehmlich die Wirkung der nervösen Lungenfasern und gelangten zu bedeutsamen Schlußfolgen.

Später wurde diese Methode von Januschke und Pollak (83) zu pharmakologischen Untersuchungen angewandt und die Wirkung verschiedener Medikamente auf die Lunge geprüft. Im gleichen Sinne waren auch andere Arbeiten gerichtet.

Bei seinen Untersuchungen über die Lungendynamik hatte Luisada (89) sich ebenfalls der Onkographie bedient, jedoch dabei einige Modifikationen getroffen. Er führte die ganze Lunge in den Onkographen ein und stellte seine Untersuchungen an: a) an der von einer elektrisch getriebenen Luftpumpe in rhythmischer Weise gedehnten Lunge; b) an der unberührten Lunge, während kurze Unterbrechungen der künstlichen Atmung, oder nach dem Tode des Tieres; c) an der isolierten und durchströmten Lunge, während die andere Lunge gleichzeitig beatmet wurde: dazu war es notwendig gewesen, eine doppelte Trachealkanüle zu verwenden und eine Lunge mit der Pumpe zu verbinden, die andere aber mit einem Sauerstoff enthaltenden Gefäß; d) an den isolierten Lungen vom Tier, die durchströmt wurden oder nicht.

Unter diesen verschiedenen Versuchsbedingungen untersuchte Luisada das Verhalten der unberührten oder der in rhythmischer Weise gedehnten Lunge, oder er dehnte langsam die Lunge und untersuchte deren Retraktionseigenschaften.

Bewertung der Oberflächenspannung und der Elastizität. Zum vergleichenden Studium dieser zwei Elemente, die zur Retraktion der ausgedehnten Lunge beitragen, hat v. Neergaard (104) folgende Methodik angewandt: nachdem er zuerst mit den üblichen Methoden die totale Retraktionskraft der Lunge für verschiedene Dehnungsgrade gemessen hatte, hat er die Lunge mit CO_2 gefüllt und dann eine Tyrodelösung, der er Calciumhydroxyd und Gummi arabicum zugefügt hatte, hinzugefügt. Eine solche Lösung absorbiert das Gas und füllt die Alveolen aus, ohne dabei die Gewebe zu verändern. Mißt man dann die

Retraktion, so hat man nur die Elastizitätskomponente [1], da jedwede Oberflächenspannung in den Alveolen verschwindet. Die Differenz zwischen der vorherigen Zahl und der gefundenen ergibt der Anteil der Oberflächenspannung [2].

Elektrographie der Lunge. Während ältere Untersuchungen an den verschiedensten Organen mit glatter Muskulatur in größerer Zahl vorliegen, sind solche an der Lunge, mit Ausnahme einer vor vielen Jahren ausgeführten und fast unbekannt gebliebenen elektrographischen Untersuchung von FANO und FASOLA (64) (jedoch an der Schildkrötenlunge, die auch gestreifte Fasern hat!), bis in jüngster Zeit nicht angestellt worden. Erst LUISADA (91, 95) hat in systematischer Weise die elektrischen Erscheinungen an der Lunge studiert. Er verwendete einen Spiegelgalvanometer (einfach oder an elektroionischen Verstärker verbunden) für die elektrischen Erscheinungen und eine mit Spiegel versehene Kapsel für die mechanischen. Anfangs gebrauchte er Silberfadenelektroden, später aber unpolarisierbare Elektroden, oder auch halbunpolarisierbare. Die Registrierung wurde vorgenommen, entweder an den isolierten und durchströmten Lungen, oder an nicht durchströmten, oder auch an „in situ" gebliebenen Lungen bei eröffnetem Brustkorb, gleich nach der Abtötung des Tieres. In der Weise wurden folgende Ableitungen untersucht: a) Großer Bronchus — Parenchym; b) Trachea — Bronchus; c) rechter Bronchus — linker Bronchus; d) Trachea — Parenchym. Nachdem die Registrierung an der unberührten Lunge vorgenommen worden war, dehnte er die Lungen aus, einmal oder in rhythmischer Reihenfolge und studierte die dabei aufgetretenen elektrischen Erscheinungen. Nach Feststellung, daß die beste Ableitung jene zwischen Trachea und Bronchus sei und nach zahlreichen Kontrollversuchen, wandte LUISADA hierzu folgende neue Methodik an: ein isolierter Metallfaden mit freier, von in physiologischer Kochsalzlösung eingetauchten Watte umgebenen Spitze, wurde durch die Trachea in einen kleinen Bronchus, möglichst nahe an der Pleuraoberfläche, eingeführt. Die Ableitung wurde nun zwischen diesem Faden (der dem negativen Pol verbunden wurde) und einen um die Trachea gewickelten Wollfaden vorgenommen.

Die Elektrobronchographie. Diese neue Untersuchungsmethode ist ebenfalls von LUISADA (91, 95) eingeführt worden, dem es gelang, das Elektrogramm der Lunge bei geschlossenem Brustkorb am lebenden, spontan atmenden Tier zu registrieren. LUISADA hatte folgende Technik vorgeschlagen: da er die Ableitung Trachea—Parenchym vorzog, führte er von der Trachea aus einen mit Ausnahme der Spitze ganz isolierten Faden in die Lunge ein, der andere Faden wurde um die Trachea gewickelt. Durch besondere Anordnung gelang es ihm gleichzeitig die pneumotachographische Kurve zu registrieren und verglich sie mit der elektrobronchographischen Kurve und der der Abdominalatmung.

Später erkannte LUISADA (92, 96) aber die Bedeutung der naso-pulmonalen und laryngo-pulmonalen Reflexe, so daß er die Technik ein wenig modifizierte: der intrapulmonale Faden wurde durch ein Loch der Trachealkanüle eingeführt (das Loch wurde dann mit Wachs verstopft); die Kanüle wurde mit dem distalen und mit dem proximalen Endstück der Trachea verbunden, so daß die normale Atembahn wiederhergestellt wurde und man die Kurven immer noch registrieren konnte: Elektrobronchographie, tracheale Atmung, Bauchatmung.

In neuester Zeit hat LUISADA in Hinblick auf die immer noch bestehenden technischen Schwierigkeiten der Elektrobronchographie eine dritte Methode studiert. Diese letzten Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen und stützen sich auf die Ähnlichkeit, die in der Funktion der Tracheal-, der Bronchial- und der Lungenmuskulatur beobachtet wird und auf die parallel einhergehende Reaktion dieser auf nervöse und mechanische Reize. Diese Methode besteht darin, die Trachea von den umgebenden Geweben zu isolieren und zwei in physiologischer Kochsalzlösung eingetauchte Elektrodenfäden um diese zu wickeln (1—2 cm voneinander entfernt). Bei 5—6 kg schweren Tieren kann die Registrierung mit dem einfachen Galvanometer vorgenommen werden, ohne den Nachteil von Interferenzerscheinungen des Herzens zu haben und ohne solchen der quergestreiften Muskeln des Brustkorbs zu befürchten.

[1] Ein Teil dieser Komponente wird aber noch vom muskulären Lungenzug herrühren, vorausgesetzt, daß die Integrität der glatten Fasern erhalten ist; daher ist ein Teil davon in Wirklichkeit von Kräften biologischer Natur gegeben.

[2] Ein Teil dieser Differenz muß jedoch der Wirkung der glatten Muskelfasern auf die Oberflächenspannung zugeschrieben werden; diese Zahl ist mithin zum Teil physikalischen, zum Teil biophysikalischen Kräften zuzuschreiben.

Mikroskopische Methode. Diese wurde kürzlich von RICKER und REINHARDT (354) ausgearbeitet und scheint eine sehr wertvolle zu sein.

2. Untersuchungsmethoden der Lungendynamik beim Menschen.

Wir können an dieser Stelle der Kürze wegen die aus den Lehrbüchern bekannten Registrierungsmethoden über die Form der Atmung und über die ein- und ausgeführte Luftmenge übergeben. Auch auf die bekannten gasanalytischen Methoden der aus- und der eingeatmeten Luft (CO_2 und O_2) ist ebenfalls auf die entsprechenden Lehrbüchern hinzuweisen, um so mehr als diese Frage uns hier weniger angeht.

Vor einigen Jahren beschrieb FLEISCH (66, 67) einen neuen Apparat, den *Pneumotachograph,* der die Geschwindigkeitskurve der Atmungsluft zu registrieren gestattet und für das Studium der normalen Atmung und der verschiedenen Dyspnoeformen interessante Anwendungsmöglichkeiten liefert. Und in der Tat ist es mit dieser Methode möglich geworden, die Bewegung der Respirationsluft zu verfolgen und auf Grund der Formveränderungen seiner Kurve weitgehende Schlußfolgerungen zu machen, wie später eingehend erörtert werden wird. Diese Methode wurde zum Studium der Dyspnoeformen beim Menschen von BRETSCHGER (49), von v. NEERGAARD und WIRZ (105), von ENGLMANN (280) und auch von LUISADA (90, 94) verwendet. Das klinische Studium der Kurzatmigkeiten, die früher mit anderen Methoden studiert wurden [ich erinnere nur an die Untersuchungen von HOFBAUER (289)], wurde in letzter Zeit neuerlich aufgenommen und hat nicht unbedeutsame physiologische Schlußfolgerungen geliefert. Unter den Untersuchungsmethoden, die sich auf die Eigenschaften des Respirationsapparates beziehen, seien jene erwähnt, die Versuchsperson durch Röhren atmen zu lassen und dann, entweder kontinuierlich oder nur in einer Respirationsphase, einen Widerstand zu setzen. Zu diesem Zweck hatte LUISADA eine Ventilkapsel konstruiert (93).

Interessante biologische Studien am Menschen haben ferner v. NEERGAARD und WIRZ (105) ausgeführt. Diese Autoren haben gleichzeitig die Menge der Atmungsluft durch das Pneumotachogramm und den dynamischen Pleuradruck gemessen. Auf Grund der beiden Kurven versuchen sie den statischen Pleuradruck und die Lungenelastizität festzustellen; die Differenz aus den dynamischen und den statischen Druck der Pleura würde die dynamische Komponente abgeben, die von der Resistenz abhängt, welche die Luft bei ihrem Durchgang durch den Bronchialbaum begegnet. Das Verhältnis dieser verschiedenen Kräfte und ganz besonders das Verhältnis zwischen Alveolardruck und Volumengeschwindigkeit sollte ein Maß für die respiratorischen Resistenzen abgeben. Später wird die Exaktheit dieser Rechnung, die die Möglichkeit einer dynamischen Autonomie der Lunge außer Acht läßt, diskutiert werden. v. NEERGAARD und WIRZ (l. c.) studierten ferner eine neue unblutige Methode zur Messung der Atemwiderstände; sie brachten an den Pneumotachograph von FLEISCH eine Kapsel an, die den Seitendruck registriert und bewirkten von Zeit zu Zeit einen kurzen Verschluß am Apparate derart, daß für eine Zeitspanne der Durchgang der Atemluft verhindert war. Auf diese Weise konnten sie die Überleitung des Druckes im Bronchialbaum zur lateral angebrachten Kapsel bewirken. Diese Methode, die es gestattet, die Bronchialwiderstände und die verschiedenen Phasen der Atmung zu studieren, wurde auch von LUISADA (94) für das Studium der verschiedenen physiologischen und pathologischen Erscheinungen der Atmung angewandt. Aber diese Methode zieht nicht die dynamische Lungenaktivität in Betracht und läßt viele Einwände zu, die später besprochen werden sollen.

Zwei klinische Methoden sind in letzter Zeit häufig angewandt worden, die auch bedeutende Tatsachen nicht nur für die pathologischen Formen, sondern auch für die Physiologie der Lunge geliefert haben. Die erste ist die *radiologische Methode,* die sich aus dem radioskopischen, graphischen und kinematographischen Studium der Lunge nach Einführung von schattengebenden Substanzen in den Bronchialbaum zusammensetzt. Ein eingehendes Literaturverzeichnis findet sich in einer zusammenfassenden Arbeit von MACKLIN (100) (der auch eigene Beiträge auf diesem Gebiete gebracht hat) und bei HEINBECKER (74).

Die zweite Methode ist die *bronchoskopische,* die sich auf die Einführung in die Trachea, oder in einen Bronchus von großem Kaliber, eines artikulierten, direkte Vision sowie photographische oder kinematographische Aufnahmen gestaltenden Apparates, stützt. Den auf diesem Gebiete bewanderten, an deren Spitze vor allem amerikanische Autoren genannt

zu werden verdienen [FLETCHER INGALS (80) und CHEVALIER JACKSON (81, 82)], hat diese Methode wertvolle Beobachtungen geliefert.

Eine andere, wohl noch unvollkommene Methode, aber auf dem Wege einer weiteren Ausarbeitung sich befindende, ist ferner die *elektrobronchographische Methode* zu nennen. Diese Methode wurde von LUISADA am Menschen angewandt (91, 95), indem er die am Tier geübte Technik ein wenig abänderte. Er gebrauchte als negative Elektrode einen in einer bis in eine feinste Bronchialverzweigung durch den Mund eingeführten Urethersonde befindlichen Faden, als positive Elektrode einen um den Hals gewickelten Faden. Die Technik bedarf noch weiterer Untersuchungen, besonders weil oft die Patienten, die einmal eine Larynxanästhesie zur Einführung der Sonde mitgemacht haben, weitere Untersuchungen (Wiederholung des Eingriffes) verweigern. Versuche, die Sonde auf transtrachealem Wege einzuführen, haben in der Hinsicht gewissermaßen eine Verbesserung gezeigt. Immerhin wurde mit dieser Technik, zum Teil auch gelegentlich an Leuten mit Trachealfisteln, verschiedene Untersuchungen von LUISADA und seinem Schüler CARRARI ausgeführt (54). Was die endgültige Verbesserung dieser Methode betrifft, sei hier nur gesagt, daß das Einstechen von zwei dünnen Nadeln in die Trachea bessere Erfolge für systematische Versuche verspricht. Darüber wird erst an späterer Stelle berichtet werden können, da diese Methode noch auf dem Wege der Ausarbeitung sich befindet.

Zum Schluß sei ferner erwähnt, daß die Phthisiologen zu dieser Frage einen nennenswerten Beitrag geliefert haben. Sie konnten in der Tat bei den häufigen Messungen des endopleuralen Druckes sehr beachtenswerte Schwankungen feststellen.

III. Physikalische und biologische Eigenschaften der Lunge.

Die Lunge ist ein Organ von komplexer Struktur, welches mit komplexen Bewegungen ausgestattet ist. Um uns ein Bild über diese zu machen und die einzelnen aufeinanderwirkenden, dynamischen Elemente voneinander abzugrenzen, werden wir zuerst festzustellen haben, wodurch diese Bewegungen bedingt sind, dann die Details der Bewegungen selbst und endlich, welchen Anteil dabei die Lunge und welchen die Brustwand nimmt.

1. Auf die Lunge wirkende Kräfte.

Da die beiden Pleurablätter zwischen sich einen nur virtuellen Raum fassen, wird sich jede von außen den Brustkorb treffende Kraft auch auf die Lunge, und jede auf die Lunge von innen wirkende Kraft auch auf den Brustkorb fühlbar machen. Daraus folgt notwendigerweise, daß jede Bewegung des Brustkorbes von einer Lungenbewegung gefolgt ist (sofern diese es gestattet), und jede Bewegung der Lunge eine entsprechende Thoraxbewegung mit sich führen wird, vorausgesetzt, daß eine solche von anderen Kräften nicht unmöglich gemacht ist.

Auf die *Brustwand* wirken vornehmlich die gestreiften Muskel des Respirationsapparates ein, das sind normalerweise die Intercostalmuskel und das Zwerchfell, ausnahmsweise auch die Hilfsmuskel des Thorax und des Abdomens. Von den statischen Elementen sind in Betracht zu ziehen das Gewicht und die Elastizität der Gewebe des Brustkorbes und der vom endoabdominalen Druck gesetzte Faktor [1].

Direkt auf die *Lunge* wirken ein: *a) Die Elastizität des bronchoalveolären Netzes. b) Die Änderungen der Oberflächenspannung* zwischen Luft und Alveolarwand. *c) Die Lungenmuskulatur.*

[1] Diese Darstellung ist rein schematisch. Es ist mit Absicht die von den anderen gestreiften Muskeln des Halses, Brustkorbes und Abdomens herrührende Wirkung vernachlässigt worden.

a) Elastizität der Lunge. Sie wurde längere Zeit hindurch als die einzige tätige Lungenkraft betrachtet, die sich der Ausdehnung entgegensetzt und welche durch Lungenretraktion den pleuralen negativen Druck verursacht. Neuere Forschungen haben aber der Lungenelastizität einen Teil ihrer großen Bedeutung abgesprochen. Die Studien von STERNBERG (119) und RANKE (109) haben gezeigt, daß das elastische Netz eine relativ geringe Dehnbarkeit und ein hohes Elastizitätsmodul besitzt. Die experimentellen Untersuchungen von v. NEERGAARD (104) ergaben, daß die elastische Retraktion höchstens 30% und gewöhnlich 25% der gesamten Retraktionskraft der Lunge erreicht; ferner, daß das elastische Netz seine optimale Lage bei normaler expiratorischer Lage erreicht; unterhalb dieses, das ist im angestrengten Expirium und beim totalen Kollaps (z. B. durch Eröffnung des Brustkorbes) wird das elastische Netz komprimiert und wirkt entgegengesetzt im Sinne einer Lungenausdehnung (v. NEERGAARD). Es ist wahrscheinlich, daß auch die Gitterfasern eine gewisse Elastizität besitzen und also zur Retraktion beitragen [HUZELLA (79), PLENCK (108)].

b) Oberflächenspannung. Aus interessanten Untersuchungen von v. NEERGAARD (104) geht hervor, daß diese Kraft an der Berührungsfläche der feuchten Alveolarwand mit der Alveolarluft entsteht, wie dies jedesmal stattfindet, wo eine Flüssigkeitsoberfläche mit einem Gas in Berührung tritt (infolge des einseitigen Einflusses molekulärer Attraktion auf die oberflächliche Molekularschicht). Infolge der Ähnlichkeit des Phänomens könnte man zwischen dem Alveoleninnendruck und dem in den Seifenblasen herrschenden Druck den Vergleich machen, so daß mit einiger Reserve die Lunge einer Masse von Seifenschaum verglichen werden kann (v. NEERGAARD).

Auf Grund seiner Untersuchungen kommt v. NEERGAARD zu dem Schlusse, daß die alveoläre Oberflächenspannung bedeutend höher zu bewerten sei als die elastische Spannung. Diese Kraft wirkt nur im Sinne der Retraktion, hat mithin nur für das Expirium eine positive Bedeutung; sie hat eine besondere Eigenschaft darin, mit der Dehnung nicht direkt, sondern beträchtlich rascher anzusteigen, was in bezug zur elastischen Kraft ein Vorteil ist, besonders für die exspiratorische Retraktion. Damit diese Oberflächenspannung zustande kommt, ist es notwendig, daß die Alveolen rund bleiben und nicht eine polyedrische Form annehmen, was gewöhnlich der Fall ist, wahrscheinlich infolge der eigenartigen Konstitution der alveolaren Wandzellen und des interstitiellen Bindegewebes. Der maximale Effekt der Oberflächenspannung wäre bei inspiratorischer Lage des Alveolus zu verzeichnen; über diesen hinaus wäre die Reaktion einer geringer, mit der Gefahr, schwer rückgängig machender und schädigender Erscheinungen.

Die herrührende Retraktionskraft von der Oberflächenspannung nimmt zu mit der Reduktion des Krümmungsradius, wie es im Inspirium der Fall ist[1].

c) Lungenmuskulatur. Die Eigenschaften der glatten Lungenmuskulatur sind hoch einzuschätzen und werden später eingehend beschrieben werden. Die Struktur des Lungenmuskelnetzes gestattet schon vom theoretischen Gesichtspunkt aus, zwei Wirkungsmöglichkeiten der Lungenfasern zu unterscheiden. Die erste ist von der einfachen Kontraktion gegeben und führt direkt

[1] Außer dieser physikalischen Betrachtungsweise wäre noch eine andere in Erwägung zu ziehen, da bei Dehnung der Alveolarmündung der Krümmungsradius des Alveolus auch unverändert bleiben kann (s. weiter).

zur Verkleinerung der Lunge. Die zweite hat nur in den Alveolargängen und in den Bronchioli respiratori statt: durch Kontraktion der die Alveolarmündungen umgebenden Fasern findet ein Zug auf die Alveolarwand statt, was eine Verminderung des Krümmungsradius, also eine Zunahme der Oberflächenspannung zur Folge hat [v. NEERGAARD (104)]. Deswegen kann die glatte Muskulatur in zwei verschiedenen Weisen das Expirium und das Inspirium beeinflussen, indem es diese beiden Phasen der Atmung nicht nur in autonomer Weise, sondern auch durch nervöse Impulse modifiziert.

Während also die elastische Reaktion immodifiziert bleibt, werden sowohl die Oberflächenspannung (indirekt), als auch die Muskulatur (direkt) die Wirkung der zentralen Reize erfahren. Über all dies wird jedoch später eingehend berichtet werden.

2. Die Lungenbewegungen.

Die normale Lunge macht während der Atmung eine Reihe von komplexen Bewegungen mit, durch welche Form und Struktur der Lunge völlig verändert werden. Dabei wird das Verhältnis zwischen den luftgefüllten Räumen und deren Wandungen verändert, ebenso die Form der Gänge und das gegenseitige Verhältnis der kleinsten Struktureinheiten der Lunge.

Es ist daher angebracht, diese normalen Bewegungen zu beschreiben, wie diese beim Menschen beobachtet werden können. Später werden wir diese auf Grund der Ergebnisse der experimentellen Physiologie zu besprechen haben und sehen, wieviel von diesen Bewegungen den äußeren und wieviel den von der Lunge selbst ausgeführten Kräften zuzuschreiben sei.

a) Akzessorische Bewegungen. In den Bronchien finden konstant rein passive Bewegungen, die von der Übertragung verschiedener mechanischer Impulse abhängen, statt, denen nur eine sehr geringe Bedeutung zukommt. Es sind dies vornehmlich *Oszillationen* und *Pulsationen*, welche vom Herzen, von der Aorta, von den Lungenarterien jenen übertragen werden. Diese sind von JACKSON (82) bronchoskopisch direkt beobachtet worden. Gleicher Wert kommt den vom Oesophagus *übergeleiteten Bewegungen* zu und den *Deformationen*, die bei der forcierten Exspiration beobachtet werden und als Folge der Kompression des allzuhoch in die Höhe gerückten Zwerchfells aufzufassen sind.

Von größerer Bedeutung hingegen ist der *rhythmische Volumanstieg der Lunge* infolge der systolischen Füllung ihres Capillarnetzes. Erst die onkographischen Untersuchungen an der Lunge [CLOETTA (55), CLOETTA und ANDERES (56, 57), LUISADA (88)] haben auf diese Variationen nachdrücklich hingewiesen und deren Bedeutung hervorgehoben. Wenn dieser Füllungseffekt auf der Respirationskurve nur kaum zum Vorschein kommt (theoretisch müßte man eine systolische Exspiration haben), so ist dies dem Umstande zuzuschreiben, daß der Herzspitzenstoß gleichzeitig den Brustkorb stark vorwölbt, wodurch eine systolische Inspiration zustande kommt [MOSSO (103), FRUGONI (70), LUISADA (90)].

Von den Bewegungen, die von der respiratorischen Expansion des Brustkorbes herrühren, sind zu erwähnen die *Torsionsbewegungen* der Bronchien und die *Verschiebungen der Lungen*, die dahin gehen, die Lunge den Formänderungen der Brusthöhle, die in den verschiedenen Richtungen zusehends zunimmt, anzupassen. Diese Bewegungen, sowie ein Tiefersinken und eine vordere Verschiebung

der Wurzel der großen Bronchien sind natürlich im Exspirium von entgegengesetzten Bewegungen begleitet. Näheres ist in den ausführlichen Untersuchungen von MACKLIN (100) nachzulesen.

b) Respiratorische Bewegungen. Die bedeutendsten Formveränderungen im Bronchialbaum und im Lungenparenchym sind aber an die respiratorische Funktion der Lunge gebunden und vollziehen sich in rhythmischer Weise mit jedem Atemzug. Als Grundlage soll die des Bronchialbaumes genommen werden. Schematisch lassen sich diese Veränderungen auf zwei zurückführen: Längenänderungen, Kaliberänderungen.

Die Längenänderungen wurden von REISSEISEN im Jahre 1822 (31) beschrieben und wurden auch in der Folgezeit von den meisten Autoren angenommen, da ohne diese die Lungenexpansion undenkbar erscheint. Sie setzen sich aus einer *inspiratorischen Verlängerung* und einer *exspiratorischen Verkürzung* der einzelnen Verzweigungen zusammen (s. Abb. 2).

Die *Trachea* ist das erste Organ, welches diese Längenvariationen mitmacht, wie man es mit freiem Auge [KEITH[2], MACKLIN (100), WEINGÄRTNER (127), LUISADA[1]] laryngoskopisch, radioskopisch und elektrographisch[1] beobachten kann. Auch für die *Bronchien* wurde schon seit langem eine inspiratorische Verlängerung und eine exspiratorische Verkürzung wahrscheinlich gemacht, aber erst die neueren, auf bronchoskopischen und radiologischen (nach Einführung schattengebender Substanzen in den Bronchialbaum) sich stützenden Untersuchungen haben dies entgültig erwiesen [FORESTIER[2], HORNER (77), JACKSON (82), MACKLIN (100)]. Durch diese beiden modernen Untersuchungsmethoden war es ferner möglich geworden, die gleichzeitig stattfindenden Bewegungen in der Lunge zu beobachten, sie schematisch darzustellen (s. Abb. 2) und auf deren Bedeutung hinzuweisen. Die Einfachheit dieses Schemas gestattet auch ohne nähere Beschreibung über die einzelnen Bewegungen sich ein deutliches Bild zu machen, da diese Bewegungen eine völlige Umwandlung der einzelnen Lungenläppchen bewirken, so daß im Inspirium wohl dieselbe Form beibehalten wird, in bezug zum Exspirium aber auf einer größeren Skala zu liegen kommen.

Während der longitudinalen Bewegungen entfernen sich die einzelnen Bronchialverzweigungen voneinander und lassen folglich eine Dehnung der Alveolen zu. Deswegen müssen diese Bewegungen als ein wesentlicher Teil der Lungenventilation angesehen werden. Das bisher gesagte bezieht sich nicht nur auf die Bronchien von kleinem und mittlerem Kaliber, aber auch und besonders auf die respiratorischen Bronchien und Alveolargänge, für welche diese Bewegung eine besondere Bedeutung hat, und für deren Funktion sie unbedingt notwendig ist.

Die Kaliberänderungen des Bronchialbaumes bestehen aus einer *inspiratorischen Dilatation* und einer *exspiratorischen Retraktion.*

REISSEISEN (31) war schon zu diesen Schlußfolgerungen auf Grund von im Inspirium und im Exspirium fixierten Lungenschnitten gelangt. Die anatomische Struktur der Trachea, der großen Bronchien und der Bronchiolen lassen leicht solche Variationen ihres Kalibers zu; um so leichter sind diese in den feinen und elastischeren Verzweigungen. Obwohl die Anatomie und die Physiologie diese Kalibervariationen wahrscheinlich gemacht hatten, so wurde der

[1] LUISADA: Nicht veröffentlichte Versuche.
[2] Zit. nach MACKLIN (100).

endgültige Beweis (besonders für die größeren Bronchien) durch die bronchoskopischen und radiologischen Untersuchungen erbracht [TELEMANN (120), WEINGÄRTNER (127), INGALS (80), JACKSON (81, 82), MACKLIN (100)]. Die Wirkung dieser Kalibervariationen geht ebenfalls aus Abb. 2 hervor. Hinsichtlich der kleinsten Verzweigungen sprechen für solche, außer den radiologischen Untersuchungen [HEINBECKER (74)] die Tatsache der strukturellen Einheit des Bronchialbaumes, die funktionelle Ähnlichkeit des gesamten Bronchialbaumes und schließlich die ausgesprochene Notwendigkeit einer solchen, wenn es zu einer Dilatation der Alveolen kommen soll. Endlich nimmt REINHARDT (354) auf Grund seiner mikroskopischen Beobachtungen eine Verlängerung und Verkürzung der kleinsten Verzweigungen an. Auch MACKLIN (100, 101), der diese Kalibervariationen sehr eingehend studiert hat, gelangt zu den gleichen Schlußfolgerungen und nimmt an, daß die Mündung eines jeden Alveolus im Alveolargang sich wie ein „Stoma" verhält, das sich im Inspirium öffnet und im Exspirium schließt.

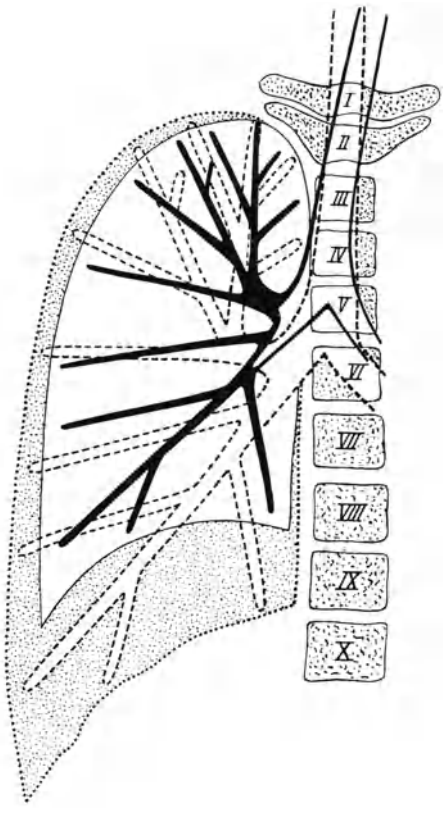


Abb. 2. Kaliber und Längenveränderungen der Bronchien und deren anguläre Bewegungen während des Inspiriums. (Nach MACKLIN.)

Die gesamte Bewegung der Lunge in den beiden Phasen der Atmung ist schematisch in Abb. 2 wiedergegeben; aus dieser geht deutlich hervor, welches die Gesamttransformation und den Kapazitätsanstieg des Respirationsbaumes im Inspirium ist. Dieser nunmehr als erwiesen zu betrachtende Anstieg erweist, daß die Annahme eines „toten respiratorischen Raumes" von konstantem Typus, wie ihn einige Autoren angenommen hatten, nicht gerechtfertigt ist.

Wir haben mithin in Kürze die wichtigsten und konstantesten Bewegungen der Lunge gestreift. Als Grundlage habe ich die am Menschen vorgenommenen Untersuchungen angeführt, weil bei den einzelnen Arten solche Verschiedenheiten bestehen, daß eine eingehende Beschreibung dieser zu weit führen würde.

Nach der Behandlung der Frage nach dem Wesen dieser erörterten und wichtigen Bewegungen werden wir ferner noch auf andere Bewegungen, die sicher muskulären Ursprungs sind, die *peristaltischen Bewegungen*, hinzuweisen haben.

3. Vitalkräfte der Lunge auf Grund der experimentell-biologischen Untersuchungen.

Die biologischen Untersuchungen an der Lunge vom Jahre 1850 bis 1927 haben wohl unser Wissen über die normale Physiologie in bedeutendem Maße

bereichert, ihnen lagen aber zwei Fundamentalfehler zugrunde, so daß es schwer fällt zu entscheiden, inwiefern die beobachteten Tatsachen in exakter und in nicht exakter Weise interpretiert wurden.

Der eine Hauptfehler lag in der Annahme, die Lunge wäre ein passives Organ und daß die ausschließliche Funktion der Bronchialwege die wäre, die Luftzufuhr mehr oder weniger zu verringern. Der zweite Irrtum bestand darin, daß man der glatten Muskulatur im allgemeinen und der Bronchialmuskulatur im besonderen die Fähigkeit zuschrieb, nur ganz langsamer Tonusschwankungen fähig zu sein, die nur an ganz langsam ablaufenden Kurven verzeichnet werden könnten. Fügt man ferner noch hinzu, daß die Nichtbeachtung der Bedeutung der vom positiven bzw. negativen Druck abhängenden Reflexerscheinungen es mit sich brachte, die Lunge durch Innendruck zu dehnen, statt mittels Depression von außen, so fällt es nicht schwer, anzuerkennen, daß dabei ein beträchtlicher Teil der muskulären Tätigkeit der Lunge vernachlässigt oder wenigstens in nicht objektiver Weise gewertet werden mußte.

Trotz alledem wurden in dieser Periode auch bedeutsame Feststellungen gemacht, die im folgenden kurz zusammengefaßt werden sollen. Die glatten Muskelfasern der Bronchialwand können die Lungenwege verengern; sie werden von vagalen und sympathischen Fasern innerviert, unter welchen die vagalen (vorwiegend konstriktorischen) Fasern das Übergewicht haben. Reize, die direkt auf die nervösen Zentren und solche, die auf reflektorischem Wege wirken (z. B. von der Nasenschleimhaut aus) können zu einer Bronchokonstriktion führen.

Chemische, auf die glatte Muskulatur wirkende Stoffe können als Constrictoren oder Dilatatoren der Bronchien wirken, indem sie die Luftzufuhr zur Lunge verhindern oder begünstigen.

Umfassendere Untersuchungen über die bronchiale Innervation haben François-Frank (68) und Dixon und Brodie (60) gemacht, über die nasobronchialen Reflexe Lazarus (86), über die pharmakologischen Wirkungen auf die Bronchien Januschke und Pollak (83).

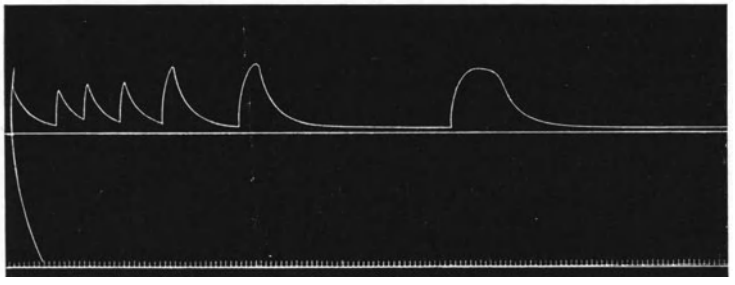
1928 erscheinen dann die ersten biologischen Untersuchungen von Luisada (89), die von einer zufälligen Beobachtung ihren Ausgang nahmen.

Nach einem Experiment über Lungenonkographie am eröffneten Thorax, hatte ich das Tier (Katze) getötet und die Lunge zufälligerweise im Onkographen gelassen, der mit einem Pistonrekorder in Verbindung stand. Als ich ungefähr 20 Minuten später den Operationsraum neuerlich betrat, war ich ganz erstaunt zu sehen, daß die Feder des Pistons in rhythmischer Weise große Ausschläge zeigte und daß die Lunge im Onkograph sich langsam zusammenzog und erschlaffte. Diese Ausschläge betrugen ungefähr $^1/_3$ des Gesamtvolumens der Lunge und waren mit den herrschenden Theorien über die Lungenfunktion nicht in Einklang zu bringen. Diese eigenartige und höchst interessante Erscheinung konnte ich später nur noch zweimal beobachten.

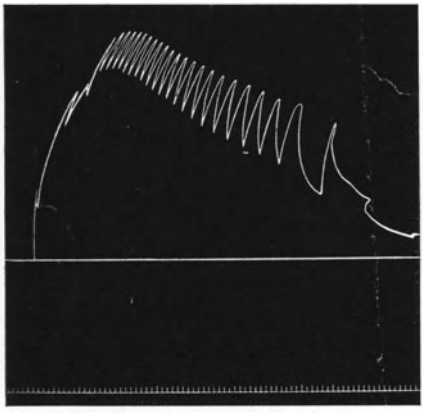
Das Ergebnis der aus dieser Beobachtung hervorgegangenen Untersuchungen kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: 1. Die glatte bronchopulmonäre Muskulatur übt eine dynamische Wirkung auf den Inhalt der Lunge aus, deren Volumsveränderungen von beträchtlicher Größe sein können. 2. Wird diese Muskulatur durch Dehnung mechanisch gereizt, so reagiert sie schnell mit einer Verminderung des Lungenvolumens und einem Anstieg des Druckes in der Trachea. 3. Die Reaktion setzt nach einer gewissen Latenzperiode ein, um sich oft mit großer Geschwindigkeit abzuwickeln und sich allmählich zu erschöpfen.

4. Außer dieser Reaktion vom tonischen Typus kann die Lunge auch klonische, in einem Bruchteil einer Sekunde sich abwickelnde Zuckungen, die manchmal vollkommen regelmäßig sind, geben.

Die experimentellen Untersuchungen, die ich ganz kurz gestreift habe, ergeben zwei bedeutsame Tatsachen: 1., daß die Muskulatur das Lungenvolumen weitgehend verändern kann; 2., daß diese Variationen auch mit großer Geschwindigkeit sich vollziehen können. Letztere Tatsache stimmt mit anderen



a



b

Abb. 3a und b. Kontraktion einer gedehnten Katzenlunge nach dem Tode des Tieres (Volumenregistrierung). a rein klonische Reaktion; b tonisch-klonische Reaktion.

Feststellungen über die glatte Muskulatur überein, besonders wenn diese zur Kontraktion von einer vorausgegangenen Dehnung angeregt worden war [BOTTAZZI (47), RONCATO (113), LUISADA (98)] und ist von großer Bedeutung für die Bewertung, welchen Anteil die glatten Muskelfasern bei der normalen Atmung nehmen.

Die Tatsache, daß die isolierten Lungen klonische, vollkommen rhythmische Kontraktionen geben können, die auf das ganze Organ sich ausdehnen, legt den Gedanken nahe, daß die überlebenden Lungenplexuse auch nach Ablösung der Lunge vom Tier eine synergische Wirkung ausüben, die eine gleichzeitige Kontraktion der verschiedenen Organeinheiten zuläßt. Wohl ist es richtig, daß der Reiz selbst, das ist die Dehnung, sich auf das ganze Organ bemerkbar macht, aber die manchmal zu beobachtende Latenz und das plötzliche Erscheinen der Kontraktion lassen das Vorhandensein koordinierender Zentren und Verteilungsnetze der Reize annehmen[1]. Um dem inneren Mechanismus der Lungenkontraktion näher zu kommen, war es notwendig gewesen, zum Ganztier überzugehen, weswegen sich dann LUISADA (91, 95) dem Studium des Lungenelektrogramms mit der oben schon angegebenen Technik zukehrte.

[1] Wenn die Kontraktion rhythmisch und spontan erfolgt, wie in den oben angeführten Beobachtungen, so wird sie ausschließlich von den eigenen Zentren ausgelöst.

Es würde zu weit führen hier die zahlreichen Versuchsanordnungen und die vielen Kontrollproben anzuführen, die dahin gerichtet waren, eine Interferenz von rein physikalischen Ursachen bei der Entstehung der registrierten elektrischen Erscheinungen auszuschließen.

Das Studium an der isolierten Lunge hatte ergeben, daß jedwede von äußeren Kräften bewirkte Form- und Volumensveränderung von elektrischen Erscheinungen begleitet ist, welche Ausdruck einer harmonischen, tonischen Anpassung und einer koordinierten Muskelaktion sind. Obgleich auch die Lungendilatation häufig von elektrischen Erscheinungen begleitet ist, so geben die isolierten Lungen gewöhnlich deutlichere elektrische Erscheinungen während der Retraktionsphase, welche in der Regel mit überwiegenden aktiven Muskelerscheinungen vergesellschaftet zu sein scheint (s. Abb. 4), ganz gleichgültig, welche Dehnungsmethode angewandt wird.

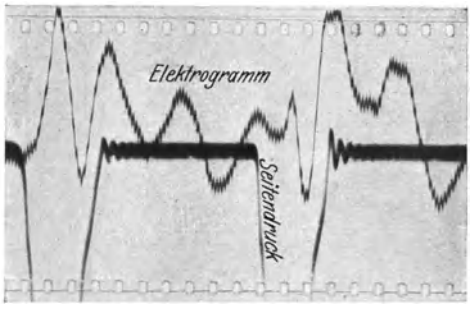


Abb. 4. Elektrogramm einer isolierten und stark gedehnten Lunge. (Nach LUISADA: Beitr. Klin. Tbk.)

Das Studium an der isolierten Lunge hat ferner folgende drei bedeutsame Tatsachen ergeben: 1. Die elektrischen Erscheinungen sind direkt proportional der Dehnungsgröße. 2. Sie nehmen an Intensität zu, wenn das Intervall von einer Dehnung zur anderen verlängert wird. 3. Während durchwegs Kurven von langsamem Typus zum Vorschein kommen, so können auch bi- und triphasische große Wellen ungefähr nach Ablauf der ersten Hälfte der Retraktion erscheinen, wenn die Lunge bis zu ihrem Optimum gedehnt wird (s. Abb. 4).

Diese elektrischen Erscheinungen stellen die Summe der in den einzelnen Lungenläppchen statthabenden dar; deren Kurve besagt, daß die glatte Muskulatur mit entsprechenden Formveränderungen die Dehnung und die Retraktion begleitet und daß während dieser letzteren deren Teilnahme am größten sei. Ferner, daß auf starke Dehnung eine echte *Kontraktion* folgt, die schnell und vielleicht fortschreitend proximalwärts sich abwickeln könnte. Neuere, noch unveröffentlichte Untersuchungen, die mit einem doppelten Galvanometer an Lunge und großen Bronchien, großen Bronchien und Trachea, Lunge und Trachea ausgeführt wurden, scheinen aber auf eine völlige Identität und Gleichzeitigkeit des Reaktionsablaufes im gesamten Lungenapparat, in der Dilatation wie in der Retraktion hinzuweisen[1].

Die Untersuchungen von LUISADA wurden dann am Tier bei geschlossenem Thorax mit der schon erwähnten elektrobronchographischen Methode ausgedehnt (91, 95). Die Kurve eines Elektrobronchogramms setzt sich aus zwei Phasen zusammen, die eine begleitet das Inspirium, die andere das Exspirium; sie hat mithin eine gewisse Ähnlichkeit mit der pneumotachographischen Kurve. Auf das Elektrobronchogramm pfropfen sich kleine elektrische Komplexe vom Herzen her auf, die bei der Interpretation im Auge gehalten werden müssen. Bei diesen war natürlich eine größere Zahl von Kontrollversuchen notwendig

[1] Zu einigen Kontrollversuchen von H. SCHRIEVER (116), die die Potentialschwankungen des Lungenparenchyms anders deuteten, wurde kürzlich Stellung genommen (352).

gewesen, die jedoch zum Ergebnis geführt hatten, daß das Elektrobronchogramm mit jenen nichts gemein habe.

Wie bei den isolierten Lungen, nimmt auch das Elektrobronchogramm zu, wenn die Atmung größer oder seltener wird. Die elektrobronchographische Kurve ist aber proportional der Kraft der glatten Lungenmuskulatur, so daß sie auch bei Kleinerwerden und Frequenzzunahme der Thoraxkurve sich vergrößern kann, vorausgesetzt, daß die Lungenkontraktilität zunimmt.

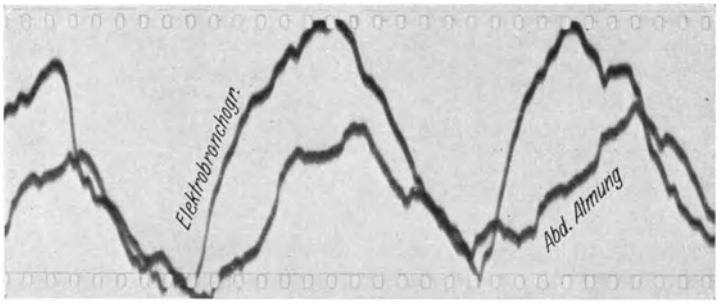


Abb. 5. Menschliches Elektrobronchogramm — tonischer Typus.

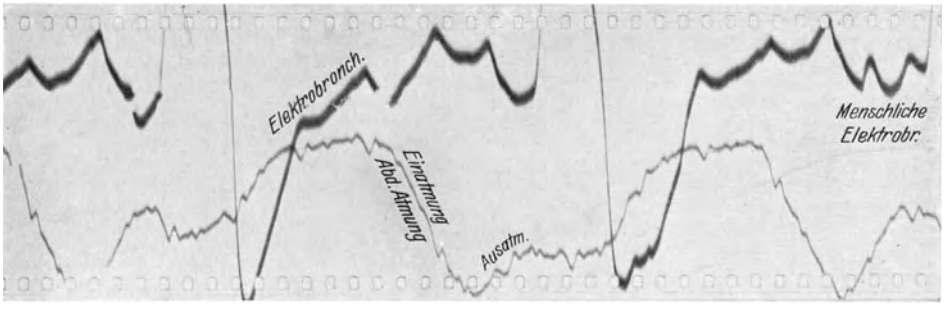


Abb. 6. Menschliches Elektrobronchogramm — contractiler Typus.

In der Regel bestehen konstante Beziehungen zwischen dem Elektrobronchogramm und der Kurve der Brustatmung. Nervöse Reize sowie chemische Einflüsse können aber vollständig diese Beziehungen verändern, wie später gezeigt werden soll.

Während das Elektrobronchogramm des Meerschweinchens und des Kaninchens sich aus langsamen, monophasischen Wellen zusammensetzt, so beobachtet man häufig beim Hund in der Mitte des Exspiriums eine schnelle diphasische Welle. Auch beim Menschen ist diese Tatsache anzutreffen und hat dann eine große Bedeutung, da sie auf das Vorhandensein einer viel schnelleren Kontraktion der glatten Muskelfasern der Lunge hinweist[1].

[1] Das Elektrobronchogramm ist die Summe der Aktionsströme der glatten Fasern des Bronchialmuskelnetzes. Bevor ich zu dieser Feststellung gelangte, wurden zahlreiche Kontrollversuche vorgenommen, unter welchen die pharmakologischen den größten Wert haben. Im besonderen konnte festgestellt werden, daß inhibitorische Stoffe (Atropin und Papaverin für das Kaninchen, Morphium für den Hund) stark die elektrischen Atemwellen, die das Elektrobronchogramm zusammensetzen, reduzieren oder sogar zum Verschwinden bringen können, ohne besondere Reduktion der Brustatemkurve (s. Abb. 11).

Elektrobronchogramm beim Menschen. Von LUISADA (91, 95) wurde das Elektrobronchogramm bei Gesunden, von CARRARI (54) bei Kindern mit Larynxstenose und Trachealfistel registriert. Im ersten Fall wurde die Sonde mit der Bronchialelektrode durch Mund und Larynx, im zweiten durch die Trachealfistel eingeführt.

Die elektrische Kurve des Menschen zeigt zwei verschiedene Typen, von welchen der eine viel häufiger beobachtet wird.

a) Elektrobronchogramm vom tonischen Typus. Bei diesem Typus, dem häufigeren, zeigen das Elektrobronchogramm und die mechanische Kurve fast parallele Schwankungen, deren je einem *V* ähnlich ist mit einem längeren und nach oben etwas konkaven Bogen (s. Abb. 5). Trotz dieses Parallelismus, beobachtet man hier und wieder geringe Phasenverschiebungen, die an der unteren Spitze deutlicher sind, das ist im Moment, in dem das Inspirium zu Ende ist und das Exspirium beginnt. Diese Phasenverschiebungen, die vom Voraneilen oder einer Verspätung der elektrischen Kurve in bezug zur mechanischen herrühren, zeigen uns an, daß trotz des synergischen Zusammenwirkens der glatten Muskeln der Lunge mit den Muskeln des Brustkorbes, dennoch geringe, vom vegetativen Tonus abhängende Variationen bestehen dürften. Diese Kurven habe ich tonische Kurven genannt, da man annehmen muß, daß diese Potentialschwankungen von langsamen Dilatationen und Kontraktionen des Bronchialbaumes und der Lunge bedingt sind, welche zur Mechanik der Atmung ohne Teilnahme schneller Kontraktionen beitragen.

b) Elektrobronchogramm vom contractilen Typus. Die Kurven von diesem Typus werden viel seltener beobachtet und kommen ungefähr in $^1/_4$ der Fälle zur Beobachtung. Während die mechanische Kurve nur kaum von der normalen Durchschnittskurve abweicht, zeigt das Elektrobronchogramm nach einer, während des Inspiriums auftretenden, langsamen tonischen Welle, eine große und schnelle diphasische oder triphasische Welle, die die Mitte des Exspiriums einnimmt. Abb. 6 zeigt Kurven von diesem Typus. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die diphasische Welle eine rasche Kontraktion der glatten Muskulatur, welche die Entleerung des Lungengasinhaltes beträchtlich fördert, darstellt.

c) Anomale Kurven. In einigen Fällen ist das Lesen des Elektrobronchogramms durch das Vorhandensein von Wellen kardiovasculären Ursprungs sehr erschwert; manchmal reproduzieren diese einfach das menschliche Elektrokardiogramm in mehr oder weniger deformierter Weise. Ein anderes Mal wieder sieht man nach einer kleinen *R*-Zacke eine sehr hohe abgerundete Welle, die manchmal dikrot und offenbar vasculären Ursprungs ist. Wir können vorderhand nicht sagen, ob diese elektrische Welle von der glatten Muskulatur der Lungengefäße oder der Aorta herrührt, oder ob sie eine künstliche Erscheinung, herrührend von geringen Verschiebungen der Elektrode durch die Gefäßpulsationen [1] sei.

Zukunft des menschlichen Elektrobronchogramms. Während die Elektrobronchographie in der experimentellen Physiologie, Pharmakologie und Pathologie eine bedeutende Rolle einnehmen kann, so läßt sich vorderhand noch nicht sagen, ob sie eine systematische Anwendung beim Menschen finden wird. Eine technische Vervollkommnung auszuarbeiten, die eine Registrierung beim Menschen ermöglichen soll, liegt sicher im Bereich der Möglichkeit. Eine der Richtungen, die dahin ziehen, ist die im Abschnitt der Methodik angegebene, da das Studium der elektrischen Erscheinungen an der Trachea eine für den Menschen leicht anwendbare Methode ergeben könnte.

Es ist naheliegend, daß in dieser Weise das Studium der Elektrobronchographie Nützliches für die Erkenntnis der pathologischen Syndrome des Atmungsapparates leisten und so unsere Kenntnisse über die Dysfunktion der Lungen-

[1] Während wir noch nicht ausschließen können, daß manchmal die sehr hohen elektrischen Wellen von Volumsanomalien oder Lageveränderungen des Herzens herrühren, so läßt sich mit Sicherheit sagen, daß die vasculären Wellen nur unter ganz bestimmten Bedingungen registriert werden, die von der Tiefe und Lage der Bronchialelektrode abhängen. Und in der Tat zeigte das Elektrobronchogramm eines Kindes in einem Intervall von einem Monat nur bei der ersten Untersuchung diese vasculären Wellen. Es ist ratsam, jedesmal wenn das Galvanometer solche Wellen zeigt, die Bronchialelektrode zu entfernen und von neuem einzuführen, möglichst in einen anderen Bronchiolus.

muskulatur zu erweitern gestatten wird. Es ist jedoch noch verfrüht, die Anwendungsmöglichkeit dieser Methode zum Studium des klinischen Einzelfalles zu erörtern; vielleicht wird eine solche in Spezialinstituten, von der Art der bronchoskopischen Kliniken, möglich sein.

4. Einfluß des vegetativen Systems auf die Lungendynamik.

Oben haben wir darauf schon auf die Untersuchungen an der isolierten Lunge und der Lunge „in situ" hingewiesen, die zu dem Ergebnis geführt hatten, daß nach Abtötung des Tieres und Verlust der normalen äußeren Innervation die Lungenmuskulatur in harmonischer Weise wirken und reagieren könne.

Diese Tatsache hatte mich eben zur Annahme geführt, daß der koordinativen Funktion der Lungenplexuse und der erregenden Funktion der intramuralen Ganglien eine beträchtliche Rolle beizumessen sei. Eine Bestätigung dieser Hypothese habe ich denn auch in einer Untersuchung durch Perfusion der Lunge mit toxischen Dosen von Nicotin gefunden, die zu einem völligen Verschwinden aller schnellen Kontraktionen geführt hatte (89). Daß das auch für die isolierte menschliche Lunge Gültigkeit hat, geht aus einem Experiment, das ich an einer ausgeschnittenen Lunge eines Neugeborenen, einige Minuten nach dem Tode, machen konnte, hervor.

Wir wollen nun die Funktion des vegetativen Nervensystems kurz untersuchen, aus welchem Grunde wir die am Tier und Menschen gemachten Untersuchungen kurz durchgehen werden.

Gleich eingangs sei nochmals darauf hingewiesen, daß bei den einzelnen Spezies große Verschiedenheiten anzutreffen sind, wodurch oft die entgegengesetzten Ergebnisse der verschiedenen Verfasser zu erklären sind.

Oben haben wir schon vermerkt, daß die Untersuchungen von FRANÇOIS-FRANK (68), FANO und FASOLA (64), EINTHOVEN (62), PARI (107), ROY und BROWN (114), DIXON und BRODIE (60) und die von CARLSON und LUCKARDT (53) darauf hinweisen, daß vagale Erregungen Volumsveränderungen der Lunge im Sinne einer Konstriktion wie Dilatation bewirken könnten. Hinsichtlich der Bedeutung der vom Vagus bedingten Erscheinungen ist auf die Untersuchungen von FRANÇOIS-FRANK (68) hinzuweisen, der diesen Nerv auf reflexem Wege reizte und eine Retraktion der Intercostalräume beobachtete, eine Erscheinung, die, nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse, auf eine plötzliche Lungenkontraktion, die nicht gleichzeitig mit einer Kontraktion der Intercostalmuskeln vergesellschaftet ist, zurückgeführt werden kann.

PARI (107) beobachtete bei niederen Tieren eine tonische Lungenkontraktion nach Vagotomie. Die Reizung des peripherischen Vagusstammes bewirkt ferner bei höheren Tieren Kontraktion beider Lungen [ROY und BROWN (114), FRANÇOIS-FRANK (68), WEBER (126)], während die Durchschneidung eines Vagus nur eine geringe Kontraktion mit sich führen sollte (ROY und BROWN (115)]. Die onkographischen Untersuchungen von DIXON und BRODIE (60) an Säugetieren legen nahe, dilatatorische und konstriktorische Fasern im Vagus anzunehmen und dem Sympathicus eine nur untergeordnete Bedeutung beizumessen. In neuester Zeit haben CARLSON und LUCKARDT (53), wie früher PARI (107), die Beobachtung gemacht, daß die Durchschneidung des Vagus bei niederen Tieren zu einem contractilen Hypertonus führe, ferner daß Reizung der Halssympathicusfasern, noch bevor sie sich mit dem Vagus vereinigen, eine

Kontraktion bewirke und schließlich, daß Reizung des zentralen Vagusstumpfes zu einer Wiederausdehnung der Lunge führe.

Es läßt sich also vorderhand aus diesen physiologischen Untersuchungen kein abschließendes Urteil fällen. Einige gründen sich auf Beobachtungen an Bronchien, andere auf Volumsveränderungen der Lunge. Es ist auch möglich, daß es je nach der Phase und Art der Bronchialkontraktion zu einem Kollaps bzw. zu einer Dehnung der Lunge kommt. Wie dem auch sei, scheint mir die Annahme von VIOLA (124) nicht ohne weiteres annehmbar, daß ein Antagonismus zwischen Bronchien und Lungen bestehe und daß der Vagus die großen Bronchien verengere, die Lunge aber erweitere, während der Sympathicus eine umgekehrte Wirkung hätte. Gerade neuere Untersuchungen fordern eine genauere Durchsicht dieser Frage und eine komplexere Aussicht über die Lungendynamik [1].

Die Untersuchungen von LUISADA (91, 95) aus dem Jahre 1929 über die Funktion des Vagus und Sympathicus mittels der elektrobronchographischen Methode haben zu neuen Schlußfolgerungen geführt.

Durchschneidung *eines Vagus* verändert kaum das Elektrobronchogramm, während die Durchschneidung *beider Vagi* das Elektrobronchogramm wesentlich verändert und gleichzeitig mit tiefgehenden Formveränderungen des Rhythmus und der Form der Atmung infolge Unterbrechung der zentripetalen Reize einhergeht. Das Elektrobronchogramm zeigt oft langsame und große tonische Schwankungen, deren größte Verschiebung häufig dem Beginn der entsprechenden Phase in der mechanischen Kurve der Atmung vorangeht. Man gewinnt den Eindruck, daß der zwischen glatter und gestreifter Muskulatur bestehende Synergismus nach Durchschneidung der *Vagi* unvollkommen wird [2]. Es ist jedoch im besonderen darauf hinzuweisen, daß durch diesen Eingriff ein beträchtlicher Teil der sympathischen Fasern auch ausgeschlossen wird (s. Abschn. I).

Reizung des Vagus ist dabei in verschiedener Weise versucht worden. Die Reizung durch Berührung eines Vagusstumpfes mit einem in einer starken Säure eingetauchten Wattebausch oder durch Zug des zentralen Stumpfes bewirkt große und unregelmäßige Schwankungen der elektrobronchographischen Kurve (91, 95). Zu einem gleichen Ergebnis führt Reizung der Larynxschleimhaut; darauf soll aber erst in anderem Zusammenhang später hingewiesen werden.

Reizt man das Vaguszentrum durch Einblasen von CO_2 in die Trachea, so beobachtet man eine tiefgehende Formveränderung in der elektrobronchographischen Kurve, die eine Verspätung ihrer Wellen in bezug zu den mechanischen und das Auftreten einer diphasischen Welle in der Mitte des Exspiriums zeigt.

Schließlich führt sowohl die reflexe Erregung des *Vagus* mittels Reize der abdominalen Organe wie auch die Erregung mittels vagotroper Stoffe (Acetylcholin) zum Auftreten sehr schneller und multipler Kontraktionen, die später besprochen werden sollen.

Die angeführten Untersuchungen ergeben, daß dem Vagus eine besondere Bedeutung für die Lungendynamik zuerkannt werden muß und daß seine Funktion auf diese sehr komplex ist.

[1] Kürzlich erschienene Versuche REINHARDTs (354) haben ergeben, daß die zweiseitige Neurotomie zweiphasisch auf die innervierte Muskulatur der Lunge wirkt. Nach einem kurzen Anfangsstadium (Erweiterung der Lunge und Ischämie) folgt ein Zustand, in dem das Organ entweder erweitert, aber hyperämisch bleibt, oder verkleinert und zunächst schwächer von derselben Hyperämie befallen ist.

[2] Die Versuche REINHARDTs bestätigen diese Angaben.

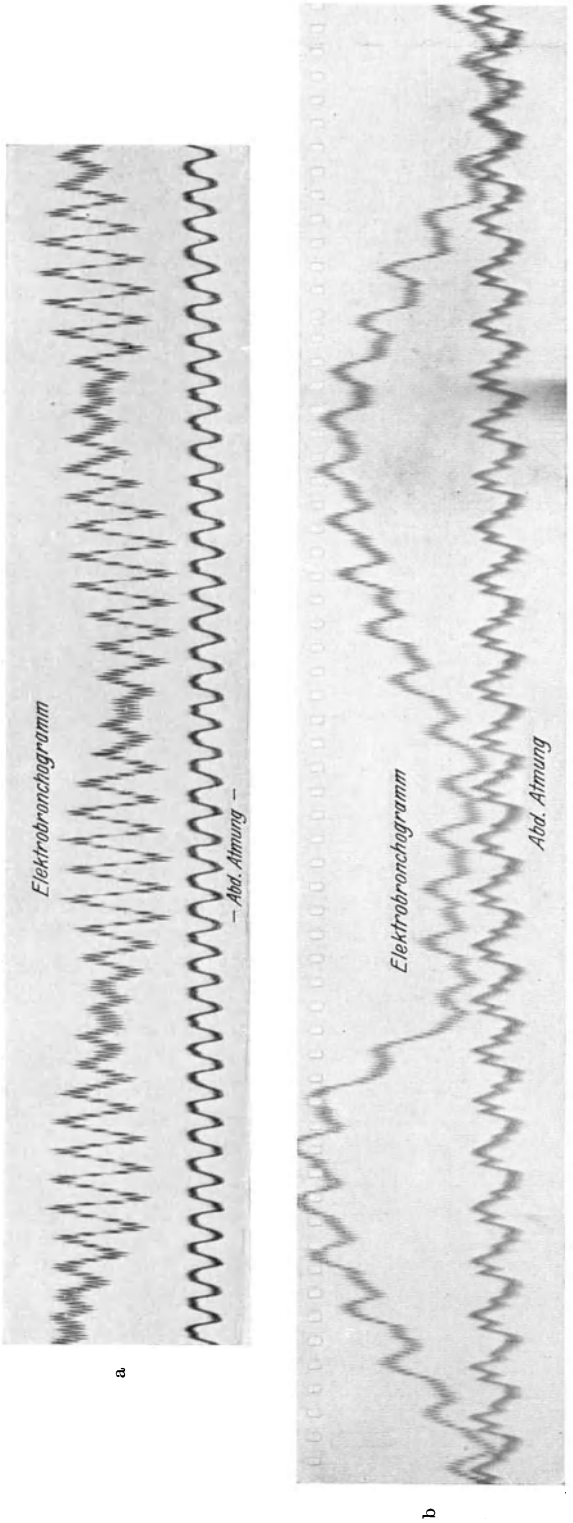


Abb. 7a und b. Periodische Veränderungen des Elektrobronchogramms beim Kaninchen. a Spontane große Veränderungen; b Veränderungen der Grundlinie nach Adrenalin. (Nach Luisada: Beitr. Klin. Tbk.)

1. Normalerweise regelt der Vagus die Lungendynamik und sichert ein synergisches Wirken von Lungen und Brustwand.

2. Starke vagale Reize können sowohl rasche klonische Lungenkontraktionen als auch große und unregelmäßige langsame Kontraktionen bewirken, die mit der Funktion der gestreiften Muskel nichts gemein haben.

3. Reize mittlerer Stärke vergrößern im allgemeinen die exspiratorische Kontraktion der Lunge, worauf nicht selten ein Hypertonus dieser beobachtet wird, der die letzte Phase des Exspiriums beeinträchtigen kann. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die elektrobronchographischen Kurven mit periodischen Größenschwankungen, wie ich sie manchmal beim Kaninchen beobachtet habe, mit zentralen Tonusänderungen des Vagus in Zusammenhang stehen (s. Abb. 7a).

Bei den Untersuchungen über die Aktionsströme des Vagus[1] haben wir auch darauf geachtet, ob den elektrobronchographischen

[1] Einige dieser Versuche werden demnächst von Aquino in Fisiologia e Medicina (Roma) veröffentlicht werden.

Wellen zentrifugale, im Vagusstamm verlaufende Reize entsprechen. Zu diesem Zwecke haben wir gleichzeitig das Elektrobronchogramm, die Atmung (laterale Ableitung von der Trachea), die Ströme des zentralen Vagusstumpfes oder des Vagusstammes registriert. Der Vagus gibt in solchen Versuchen sehr frequente Oszillationen, die nur zum Teil der kardiovasculären Tätigkeit entsprechen. Er zeigt ferner größere Ondulationen, die dem Inspirium und Exspirium entsprechen. Unter diesen beiden erreicht hauptsächlich die exspiratorische Schwankung die größte Höhe. Diese Welle setzt anfangs in der exspiratorischen Phase ein und geht um etwas der entsprechenden elektrobronchographischen Welle voraus. In einem Versuche zeigte ferner das Tier unerwartete und brüske Atemänderungen. Sie waren von brüsken vagalen Reizen gegeben, die mit großen abnormen Lungenkontraktionen einhergingen, die ganz die Atemkurve veränderten.

Der Einfluß des *Lungensympathicus* scheint viel geringer. Aus Untersuchungen von CARLSON und LUCKARDT (53) schien eine contractile Wirkung auf die Lunge hervorzugehen. Aus den Untersuchungen von LUISADA (91) und von OSELLADORE und LUISADA (106) geht hervor, daß die reflexe Reizung des Sympathicus die elektrobronchographischen Wellen (s. visceropulmonären Reflexe) verkleinere. Reizung mit kleinen Dosen von Adrenalin zeigt oft sehr langsame und große Tonusschwankungen (s. Abb. 7b), während sich die elektrischen Atemwellen verkleinern und manchmal sogar verschwinden. Es ist jedoch darauf zu achten, ob diese Variationen von Tonusveränderungen abhängen oder ob der Sympathicus wirklich als Dilator wirkt, was meines Erachtens noch nicht endgültig erwiesen ist. Wohl sprechen viele Tatsachen, daß der Sympathicus nicht imstande ist, schnelle Kontraktionen oder Dilatationen auszulösen und daß er vielmehr ein *Regulator des Tonus* sei, indem er höchstwahrscheinlich in beide Richtungen hin wirksam sich erweisen kann. Später werden wir auch zeigen, inwiefern diese Auffassung die pharmakologische Wirkung sympathicomimetischer Stoffe erklären kann.

Trotz alledem was wir über die Wirkung des Sympathicus auf den Lungentonus aussagen konnten, scheint eine reine Schematisierung nicht möglich zu sein. Und in der Tat hat E. BASS (42, 43) darauf hingewiesen, daß die mittlere Volumskurve der Lunge von Mensch und Tier, die man gegen ein Hindernis atmen läßt, ansteigt, was offenbar auf eine tonische Anpassung an ein höheres Niveau hinweist; diese Anpassung bleibt hingegen aus, wenn das Tier vorher atropinisiert wurde, was augenscheinlich für eine tonische Wirkung des Vagus sprechen könnte. Übrigens hat VERZÀR (122) gezeigt, daß außer der Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, eine Veränderung des gesamten Lungenvolumens beobachtet werden kann, die von den Tonusveränderungen der glatten Lungenmuskelfasern herrührt. Neuere Untersuchungen von FÈGLER (65) haben ergeben, daß der Vagus die Lungentätigkeit hemmt, der Sympathicus sie anregt. Die sympathischen Fasern verlaufen über das Ganglion stellatum. Das beweist daß diesem Ganglion eine große Bedeutung, außer für die Lungengefäße auch für die Atmung im allgemeinen, zukommt, da nach CROMER, JOUNG und IVY (58) auch eine sensitive sympathische Bahn von der Lunge zu diesen Ganglien vorhanden sein soll.

Versuchen wir jetzt die Wirkung des Nervensystems auf die Lunge zu überblicken, so können wir diese schematisch etwa in folgender Art zusammenfassen:

Die entnervten Lungen wirken in synergischer Weise mit der Brustwand, dank dem von der mechanischen Dehnung herrührenden Reiz und der Koordination der nervösen Lungenplexuse. Unter solchen Bedingungen sind sie ferner einer chemischen und hormonischen Regulation im weiteren Sinne des Wortes unterworfen. Die Wirkung dieser ist jedoch gering und geht langsamer einher.

Bleiben jedoch die sympathischen und vagalen Fasern der Lunge bestehen, so vollzieht die Lunge vollständig ihre Funktion; die in rhythmischer Weise auf die Zentren durch die zentripetalen Vagusfasern geleiteten Reize bewirken auf reflexem Wege eine sofortige Dilatation und eine schnelle und stärkere Kontraktion. Der Lungentonus wird auf zentralem Wege reguliert und den Bedürfnissen des Organismus angepaßt; schließlich bewirken alle Tätigkeitsveränderungen dieses oder jenes Organs oder des Organismus als Ganzes eine entsprechende und proportionale Veränderung der Lungendynamik. Dringen dann Fremdkörper in die Bronchialwege ein oder, wenn die gegebenen Verhältnisse es fordern, können die Vagusfasern die Entleerung der Lunge und Austreibung der Fremdkörper durch peristaltische Bewegungen fördern (s. unten). Endlich kann man annehmen, daß der Vagus und Sympathicus die mittlere Stellung der Lunge regeln können.

Untersuchungen über die Lungeninnervation am Menschen sind aus leicht ersichtlichen Gründen nicht angestellt worden, man hat jedoch versucht, die einzelnen Teile des vegetativen Systems durch entsprechende Stoffe pharmakologisch zu reizen oder zu drosseln und man hat die Formveränderungen der Atmung studiert [CHINI (135, 136), VERZÀR (122)]; darüber handelt Abschnitt IV.

5. Einfluß der ersten Luftwege auf die Lungendynamik.

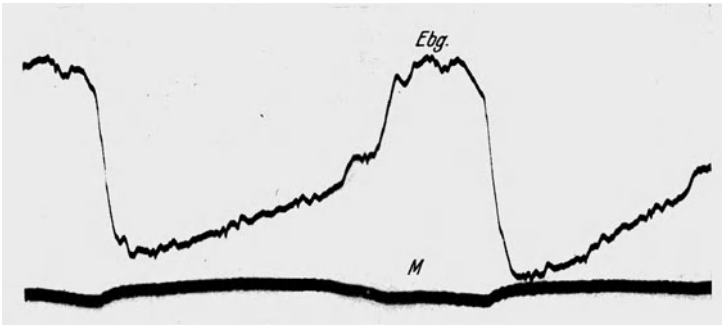
Wie bekannt, ist die Nasenschleimhaut von Zweigen des Trigeminus (außer von den sensiblen Geruchsfasern) innerviert. Die Reize auf die Schleimhaut können zahlreiche Reflexe bewirken, die auf die spezifischen Receptoren des Sinnes für Druck, Kälte, Wärme, Schmerz und Geruch wirken. Die Schleimhaut der Larynx und der Trachea wird vom Vagus innerviert, sowie jene der Bronchien. In der „Muscularis mucosae" dieser befinden sich auch spezifische Receptorenfelder, die von SUNDER-PLASSMANN (35) kürzlich beschrieben wurden.

Neben den motorischen, sekretorischen, vasomotorischen Reflexen sind die respiratorischen Reflexe die bedeutendsten, wie sie HOLMGREN (76) erwiesen hat und FALK (63), FRÉDÉRICQ (69), FRANÇOIS-FRANK (68), KNOLL (84) bestätigen konnten. Von den Atemreflexen ist jener hervorzuheben, der einen Atemstillstand oder eine Verlangsamung der Respiration, bei geringer Reizung, bewirkt. Der zentripetale Weg führt über den I, V und X Gehirnnerv [GOUREVITCH (72), ARNHEIM (40), WALLER und PREVOST (125), ROGER (112)]. Die Zentren liegen im Kern des V und X und im Atemzentrum; die zentrifugale Bahn führt endlich über die Fasern, die die Atemmuskel innervieren und über den Vagus, und können Glottiskrämpfe bewirken [FRANÇOIS-FRANK (68), KRATSCHMER (85)]. In einer Untersuchungsreihe an den Larynxreflexen stellte BRONZINI (50) fest, daß der Durchgang der Luft durch die Larynx eine Bradypnoe und eine Zunahme der Atmungstiefe bewirkt.

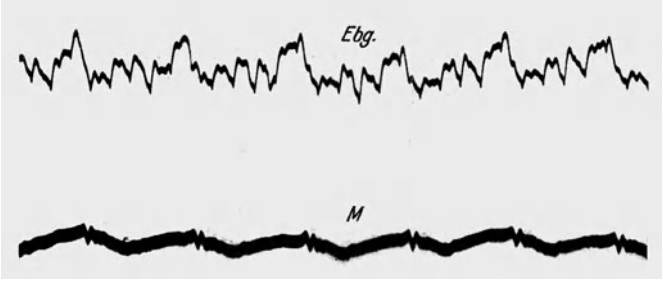
Was uns hier aber mehr interessiert, sind die Reflexe, die von den ersten Luftwegen direkt zu den Lungen führen. FRANÇOIS-FRANK (68), ZAGARI (128), LAZARUS (86), DIXON und BRODIE (60) haben nasobronchiale, laryngobronchiale

und tracheobronchiale Reflexe beschrieben, die durch verschiedene in die ersten Luftwege eingeführten chemische Stoffe ausgelöst wurden.

Neuerdings hat LUISADA mit der elektrobronchographischen Methode Untersuchungen ausgeführt (92). Er konnte feststellen, daß die contractile Lungenfunktion besser und mit größerer Intensität sich abspielt, wenn der Luftstrom, statt direkt in die Trachea zu gelangen, die oberen Luftwege durchgehen muß,



a



b

Abb. 8a und b. Größenabnahme des Elektrobronchogramms durch das Fehlen der laryngo-pharyngealen Reize. a Mundatmung (verschlossene Nase); b Trachealatmung. (Nach LUISADA: Fisiol. e Med.)

trotzdem diese einen Resistenzanstieg bewirken. Mögen auch die normalen Reize, die die Luft in der Larynx auslöst, eine besondere Bedeutung haben, so haben bei den Versuchstieren die Reize von der Nasenschleimhaut die größte Bedeutung. Nach Besprechung der dieser zukommenden Bedeutung schließt LUISADA auf das Vorhandensein von echten physiologischen trigeminovagalen Reflexen mit einer stimulierenden Wirkung auf die Lungenkontraktilität (s. Abb. 8)[1].

Wirken geringe künstliche Reize auf die Nasen- oder Larynxschleimhaut, so beobachtet man ebenfalls eine Zunahme der Kontraktilität der Lungen, die nur selten mit unregelmäßigen Erscheinungen sich bemerkbar macht. In diesem Falle nimmt LUISADA außer echten pathologischen Reflexen auch eine

[1] Die Möglichkeit einer reflexen Verstärkung der Lungenkontraktilität wurde kürzlich auf Grund seiner mikroskopischen Beobachtungen von REINHARDT (354) bestätigt.

Reizwirkung auf das Vaguszentrum an, die zu einer erhöhten Erregbarkeit den normalen Reizen gegenüber führen würde.

Hinsichtlich der starken, auf die empfindlichen Gegenden der Nase, Pharynx und Larynx wirkenden Reize, ist zu vermerken, daß sie mit sehr schweren reflexen Lungenkontraktionen einhergehen und es ist sehr wahrscheinlich, daß der beobachtete Atemstillstand nicht nur einem Glottiskrampf, sondern auch einer Lungenstarre zuzuschreiben sei.

Zusammenfassend ist also anzunehmen, daß die Nasenatmung die physiologischste sei und daß die Mundatmung der durch Eröffnung der Trachea im Experiment ausgeführten Atmung überlegen sei, da die Schleimhaut der ersten Luftwege der Ausgangspunkt von Reizen ist, die auf reflexem Wege die Lungendynamik verstärken und folglich zu einer Zunahme der Atmungsgröße führen. Es ist ferner anzunehmen, daß die empfindlichen Receptorenfelder, die in die „Muscularis mucosae" der Bronchien gelegen sind, der Ausgangspunkt von Reizen sind, die auf kurzem reflexen Wege die Lungendynamik verstärken und synergisch machen.

6. Gefäßempfindliche Gegenden und Lungendynamik.

Wie bekannt, sind die kardioaortischen und sinucarotischen vasosensiblen Zonen der Ausgangspunkt von Reizen, die mittels der vier Pressoreceptoren (oder Blutdruckzügler) die Größe und Frequenz der respiratorischen Bewegungen und der Lungenventilation im Verhältnis zu den Veränderungen des Blutdruckes regeln. Die zahlreichen Untersuchungen zu dieser Frage sind im Buche von HEYMANS, BOUCKAERT und REGNIERS (75) niedergelegt und dort nachzulesen. Obwohl direkte experimentelle Untersuchungen noch fehlen, ist es wahrscheinlich, daß diese vasosensiblen Zonen der Ausgangspunkt von aortopulmonären und sinupulmonären Reflexen sind, die die Lungendynamik verändern können, indem sie auf die glatte Muskulatur der Lungen wirken. Die Bedeutung dieser Frage macht entsprechende Untersuchungen wünschenswert [1].

7. Viscero-pulmonäre Reflexe.

Die Beziehungen zwischen Lunge und zentralem Nervensystem legen es nahe, das Gebiet der Reflexe, die zur Lunge gelangen, als ausgedehnt anzunehmen. Unter diesen wurden die *Haut-Lungen*-Reflexe nicht systematisch untersucht. Einige in dieser Richtung ausgeführten Versuche von LUISADA machen es wahrscheinlich, daß die Schmerzempfindung manchmal zu einem Anstieg der Lungenkontraktilität durch Erregung des Vagus führe.

Die *viscero-pulmonären Reflexe* wurden hingegen eingehend von LUISADA (91, 95) und von OSELLADORE und LUISADA (106) untersucht. Die verschiedenen an den Organen des Abdomens aus der Chirurgie bekannten und angewandten Operationsarten führten zu einem negativen Ergebnis bei:

Laparotomie, Evisceratio abdominis, Druck und Zug auf die Leber.

Ein positives Ergebnis ergaben:

Zug auf den Magen, Einschnitt der Magenwand, Tabakbörsensutur der Magenwand.

[1] MARCHENA [zit. nach BINET (350)] konnte eine Bronchokonstriktion nach Reizung der Aorta beobachten.

Diese drei Eingriffe sind von relativer und absoluter Verkleinerung der elektrobronchographischen Wellen begleitet. Da man ein ähnliches Ergebnis durch Kompression des Plexus solaris, oder durch Reizung dieses, beobachtet und da nach Anästhesie dieser Gegend mit Novocain die verkleinernde Wirkung sich nicht einstellt und man hingegen eine geringe Vergrößerung des Elektrobronchogramms beobachtet, liegt es nahe anzunehmen, daß die erwähnten Eingriffe zu einem multiplen Reflex mit sympathischem Überwiegen führen. Ob die Verkleinerung der elektrobronchographischen Wellen von einem Lungenhypertonus durch sympathische Erregung oder anderen Ursachen abhängt, kann ich vorderhand noch nicht entscheiden.

Andere Abdominalorgane wurden noch nicht untersucht.

Für die Brustorgane liegen nur die Untersuchungen von SCIMONE (117) vor, die später eingehend erörtert werden sollen. In Untersuchungen am Lungenkollaps beobachtete er, daß die Einführung von Luft in den Pleuraraum einer Seite einen Anstieg der Kontraktilität beider Lungen bewirke.

Diese Erscheinung hat relativ kurze Dauer (einige Stunden) und ist nach dem Verfasser auf einen *pleuro-pulmonären Reflex* zu beziehen, dessen zentripetale Bahn längst des Phrenicus der gleichen Seite verlaufen würde[1].

Nachdem wir die Reflexe mit Ankunftspunkt in der Lunge erwähnt haben, wollen wir jene, die von der Lunge ihren Ausgangspunkt nehmen, behandeln.

Untersuchungen über die Aktionsströme des N. phrenicus am eröffneten Brustkorb haben mir in der Tat ergeben, daß Zug oder Druck auf die Lunge zu pneumo-diaghragmatischen Reflexen führen, die sich in größeren und häufigeren Atemzügen, die manchmal sehr unregelmäßig sind, äußern. MARCHENA [zit. nach BINET (350)] konnte Bronchokonstriktion durch endopulmonale Reize hervorrufen.

Endlich hat REINHARDT (354) eine besondere Untersuchung der Delle, die nach mechanischer Reizung der Pleura pulmonalis entsteht, vorgenommen. Er konnte beweisen, daß die Delle durch eine Kontraktion der Lungen- und Bronchiolusmuskulatur entsteht, daß sie nerval bedingt ist (Verschwinden nach Cocainisierung) und daß sie das Bestehen eines pleuropulmonalen Reflexes beweist.

Die aktive Anteilnahme der Lunge ist jetzt als bewiesen zu betrachten und ich kann hier den Ausdruck REINHARDTS (354, S. 327) anführen: „Die Lunge folgt also unter diesen physiologischen Bedingungen der Vergrößerung und Verkleinerung des Brustraumes nicht rein als dehnbares und elastisches Organ mit diesen ihren elastischen Eigenschaften; denn ein genauer Parallelismus zwischen den Änderungen des Kammerdruckes und denen der Lungenweite besteht nicht. Das physikalische Verhalten der Lunge genügt also zum Verständnis der Weitenänderungen nicht, vielmehr muß hierzu die innervierte Muskulatur der Lunge herangezogen werden, und zwar als durch Nerveneinfluß der Verkürzung und der Verlängerung fähiges Gewebe, an der auch die innervierte Muskulatur der größeren Bronchien teilnimmt....“

[1] Daß zentripetale, von der parietalen Pleura und besonders vom vorderen Teil der mediastinalen Pleura ausgehende Fasern dem Phrenicus für einen kurzen Abschnitt sich zugesellen, ist als bekannt anzunehmen [S. BOTTAZZI und BOSSA (47), BRAEUCKER (48), DONATI und VANNUCCI (61), LAUFER (351)].

8. Wie die aktive Anteilnahme der Lunge für die Lungendynamik aufzufassen ist.

Wir haben die experimentellen biologischen Tatsachen kurz erwähnt. Um nun zu einer Synthese zu gelangen, wollen wir sehen, wie und in welcher Weise die Lunge zu ihrer Ventilierung beiträgt. Es soll deshalb zuerst die normale Atmung besprochen werden, um dann zur forcierten Atmung und schließlich zu den akzessorischen Bewegungen der Lunge überzugehen.

a) Normale Atmung. Bei der normalen Atmung eines in Ruhe sich befindenden Individuums wird die Inspiration vorwiegend von den gestreiften Muskeln

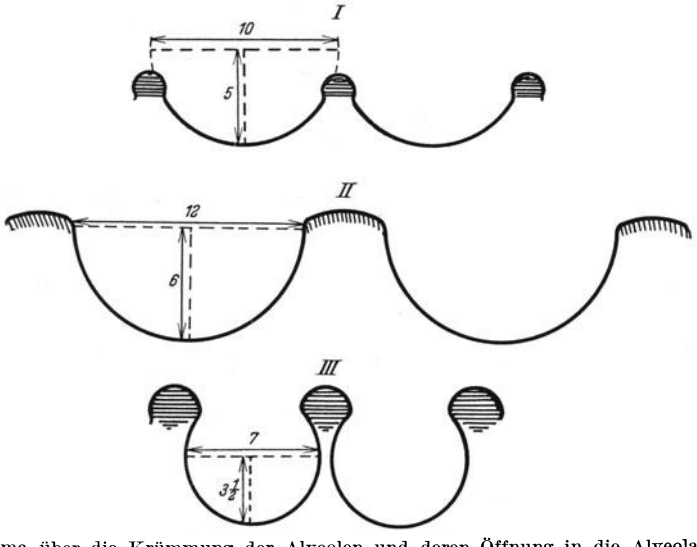


Abb. 9. Schema über die Krümmung der Alveolen und deren Öffnung in die Alveolargänge bei verschiedenen Atemphasen. I Ruhestellung. Alveolargang erschlafft, von mittlerer Länge und mittlerer Breite; mittlere Alveolaröffnung; großer alveolärer Krümmungsradius (geringe Oberflächenspannung). II. Maximale Inspirationslage. Erweiterter und verlängerter Alveolargang; breite Alveolaröffnungen; der Krümmungsradius der Alveolen ist nicht vermindert, obwohl diese sehr erweitert sind (die Oberflächenspannung ist nicht vergrößert). III. Mittlere Expirationslage. Verkürzter und verengter Alveolargang; enge Alveolaröffnungen; das führt zu einer Verminderung des alveolären Krümmungsradius (die Oberflächenspannung ist beträchtlich angestiegen).

bewerkstelligt, wobei dem Zwerchfell die größte Bedeutung zukommt. Die Lungenelastizität und die Oberflächenspannung der Alveolen [1] wirken in dieser Phase als negative Kräfte, die von den Inspirationsmuskeln überwunden werden müssen. Die glatte Lungenmuskulatur erfährt eine tonische Erschlaffung welche die Dilatation und die Verlängerung der verschiedenen Luftgänge gestattet; es ist möglich, daß dabei auch eine aktive Dilatation statthat, da schiefe Bündelvorhanden sind, es fehlen jedoch sichere Gründe für diese Annahme. Es ist wahrscheinlich, daß die Erschlaffung der glatten Muskelfasern der Alveolargänge durch die Dilatation der Alveolarmündungen und die dadurch bedingter Vergrößerung des Krümmungsradius allmählich die Oberflächenspannung, die sich der Dilatation der Lunge entgegensetzt, vermindert (s. Abb. 9). Die vegetativen Nerven und die Lungenplexuse bewirken eine gleichzeitige und rechtzeitige Erschlaffung beider Lungen und der einzelnen Lobi, so daß jene im geeigneten Moment einsetzt.

[1] Die letzte ist wahrscheinlich ein viel geringeres Hindernis, als man annehmen könnte und wird von der Erschlaffung der glatten Fasern der Alveolargänge vermindert.

Der Anfang des Exspiriums ist begleitet von einer brüsken Fixierung der glatten Muskelfasern der Lunge in der erreichten Stellung; dann machen sich, mit Aufhören der inspiratorischen Anstrengung, die aktiven Lungenkräfte geltend: die Lungenelastizität, die Oberflächenspannung der Alveolen, die glatte Muskulatur. Letztere beginnt sich nach einer kurzen Spannung, die ein normales Eingreifen der Oberflächenspannung gestattet, zusammenzuziehen [1].

Auf Grund der elektrobronchographischen Tatsachen glaube ich annehmen zu können, daß es sich bei der normalen Atmung vorwiegend um eine tonische Kontraktion handelt und daß diese gleichzeitig im gesamten Respirationsapparat stattfindet [2].

b) Forcierte Atmung. In der inspiratorischen Phase sind die Wirkungskräfte die gleichen, nur verstärkt und schneller. Ebenso treten auch beim Exspirium die inneren physikalischen Kräfte der Lunge in höchste Tätigkeit. Es ist häufig, daß in dieser Phase die glatten Fasern statt einer einfachen tonischen Kontraktion eine wahre klonische bewirken, die sich von den Alveolenmündungen bis zur Trachea ausbreiten. Die gestreifte exspiratorische Muskulatur nimmt in stärkerem Maße, besonders in der letzten Phase, teil.

c) Erregung der glatten Muskulatur. Bei besonderen Zuständen, die im Abschnitt IV behandelt werden sollen, nimmt die Lungenmuskulatur einen noch größeren Anteil an der Lungendynamik ein. Es ist wahrscheinlich, daß hier die Dilatation stets aktiv ist und daß die Retraktion immer den Typus einer schnellen und fortschreitenden Kontraktion annimmt. Es ist ferner wahrscheinlich, daß in gewissen Fällen auch zwei nachfolgende exspiratorische Kontraktionen statthaben können, welche in der Art die Entleerung der Lunge, in einer etwas unphysiologischen Weise, erleichtern.

d) Akzessorische Bewegungen. Sie treten in Aktion, wenn sich abnorme Bedingungen im Bronchialbaum einstellen, wenn z. B. flüssige Massen oder Fremdkörper im Bronchiallumen vorhanden sind. Es sind dies wahre *peristaltartige Bewegungen*, die für die Pathologie große Bedeutung haben. Sie wurden von verschiedenen Autoren beschrieben: Bullowa und Gottlieb (51, 52), Horvath (78), Reinberg (110), Macklin (100) und wurden hauptsächlich radiologisch studiert. Die peristaltische Welle kann beim Menschen 10 cm

[1] In einer theoretischen Untersuchung von v. Neergaard (104) über die Oberflächenspannung des Alveolus, stellt er die Hypothese auf, daß der Bronchiolus einen fixen Durchmesser habe. Unter diesen Bedingungen würde das Inspirium zu einer Verkleinerung des Krümmungsradius führen, folglich zu einem Anstieg der retraktilen Kraft des Alveolus. Nimmt man jedoch eine inspiratorische Dilatation des Alveolarganges an (was hypothetisch ja auch v. Neergaard andeutet), so ist die Annahme möglich, daß während der Inspiration der Krümmungsradius des Alveolus nur um Weniges sich verkleinert oder gar keine Verkleinerung erfährt und daß in der Phase der Lungendehnung kein besonderes Hindernis entgegengesetzt wird. Kaum sind aber die Muskelfasern der Alveolarmündung gespannt, verkleinert sich bedeutend der Krümmungsradius des Alveolus, die retraktile Kraft nimmt zu und das Exspirium nimmt mit beträchtlicher Beihilfe der Lunge selbst zu (Retraktion physikalischer Natur, die von der tonischen Kontraktion der Muskelfasern begünstigt und bedingt wird) (s. Abb. 9).

[2] Ich leite dies aus Untersuchungen ab, die gleichzeitig an den Bronchien und Lungen ausgeführt wurden und die zeigten, daß beim Tier in der Regel eine diphasische, exspiratorische Welle im Elektrobronchogramm fehlt. Beim Menschen findet sich eine solche etwas häufiger, es läßt sich aber nicht sagen, ob dies eine normale Erscheinung sei, oder ob sie von der psychischen Erregung, die den Eingriff begleitet, abhängt, und welcher einen abnormen Anstieg der Lungenkontraktilität bewirken kann.

erreichen und in der Trachea noch so deutlich sein, daß sie ein „Trachealerbrechen" vortäuschen kann (REINBERG l. c.). Die Dilatation und Konstriktion, die in dieser Bewegung aufeinander folgen, sind ganz unabhängig von der Atmung, vom Husten, vom Erbrechen. Sie sind daher reflexe Vorgänge, die von der Empfindlichkeit der Schleimhaut abhängen und die vom Nervensystem kontrolliert werden (BULLOWA und GOTTLIEB, l. c.). Nach GUNN (73) gibt es in der Tat drei Expulsionsmechanismen: der Husten, die peristaltartigen Bewegungen und die Vibriationen des Flimmerepithels. Der Husten bewirkt eine Entleerung des Sekretes aus der Trachea und größeren Bronchien; das Flimmerepithel tritt in den respiratorischen Bronchiolen in Wirkung; die peristaltoiden Bewegungen im ganzen Bronchialbaum.

Untersuchungen von MAYEDA (102) am Menschen mit Lipjodol über die peristaltischen Bronchialbewegungen lassen folgende Kategorien unterscheiden: 1. eigentliche peristaltische Bewegungen, 2. schlängelnde Bewegungen, 3. durchmischende Bewegungen. Diese Bewegungen nehmen vom distalen Ende ihren Ausgang und wenden sich dem proximalen zu und brauchen ungefähr 25 Sekunden bis sie sich erschöpfen. Es ist wahrscheinlich, daß sie vom Lipjodol in den Bronchialwegen herrühren und daß sie in ganz verschiedener Weise vor sich gehen, oder daß sie ganz fehlen, wenn die Bronchien leer sind. Der Vagus scheint die Peristaltik anzuregen, der Sympathicus sie zu hemmen. Die peristaltischen Wellen können in jeder Atemphase auftreten.

Die Elektrobronchographie erlaubt die peristaltischen Bewegungen eingehend zu studieren. Versuche auf diesem Gebiete sind im Gange (s. auch Abschn. IV).

9. Deutung der normalen Atemkurve.

Zur Orientierung in der respiratorischen Semiologie wollen wir die Kurven der normalen Atmung, wie sie mit den bekannten Untersuchungsapparaten geschrieben werden, heranziehen. Nehmen wir beispielsweise ein Pneumotachogramm und eine Kurve der Brustatmung vor: wir sehen, daß das Pneumotachogramm eine diphasische Kurve ist, während die andere eine monophasische. Deswegen stimmt der Punkt, in dem die Brustwandkurve die Richtung wechselt, mit dem Moment überein, in welchem die pneumotachographische Kurve die Nullinie kreuzt, um von der negativen, inspiratorischen Phase in die positive exspiratorische überzugehen. Wiederum wird dieser Punkt auf der Kurve, sobald sie umgekehrt und neuerlich die Nullinie kreuzt, den Übergang der positiven Phase in die negative, d. i. von Exspirium ins Inspirium, angezeigt. Dieser Punkt ist gewöhnlich auf der Kurve der Brustatmung nicht sehr deutlich. Betrachten wir nun beide Kurven genauer, so sehen wir, daß der erste Teil des Exspiriums schnell abläuft, der zweite langsam. Der erste Teil, den ich (89) 1928 *schnelle Exspiration* nannte, rührt wahrscheinlich davon her, daß die glatten Muskelfasern in Spannung treten, da sie, wie ich oben schon sagte, die Wirkung der Alveolarspannung entzügeln. Der zweite Teil, den ich „*degradantes Exspirium*" nannte, kommt durch Mitwirkung verschiedener exspiratorischer Lungenkräfte zustande, unter welchen die glatte Muskulatur einen nicht unbeträchtlichen Wert einnimmt. Wie wir im Abschnitt IV sehen werden, kann die exspiratorische Phase durch eine Dysfunktion dieses Muskelnetzes verlängert werden; ein abnormes Verhalten kann auch infolge einiger Pharmaca beobachtet werden, wie dies aus dem folgenden Abschnitt hervorgeht.

10. Normale auskultatorische Erscheinungen.

Nach den Schlußfolgerungen, zu welchen die Verfasser neuestens gelangt sind, ist die Ursache der beiden akustischen Phänomene über den Lungen, nämlich des laryngo-trachealen und vesiculären Geräusches, eine verschiedene.

Das laryngotracheale Geräusch entsteht vorwiegend in der Larynx (es verschwindet in der Tat nach der Tracheotomie) und es wird auch normalerweise in die entsprechenden Hilusgegenden fortgeleitet. Ist die Lunge infiltriert, wird es nach allen Richtungen fortgeleitet, indem es als ein blasendes, für die Lungenfiltration typisches Geräusch sich kennbar macht [BINET (350)].

Das Vesiculäratmen hingegen hängt vom Durchgang der Luft durch den engsten Teil der Bronchialwege und ganz besonders der Bronchioli respiratori ab. Durchschneidet man die Vagi, so tritt eine Dilatation der kleinsten Bronchialwege ein und das Geräusch verschwindet (BONDET und CHAUVEAU — zitiert nach BINET (350)].

Es ist ferner daran zu erinnern, daß LAENING angenommen hat, daß das Vesiculäratmen ein muskuläres Geräusch sei, abhängig von der alternativen Dilatation und Kontraktion der glatten Muskelfasern.

Eine beträchtliche Verminderung des Vesiculäratmens beobachtet man nach Atropin, während nach Eserin eine Verstärkung dieses auftritt (SANTENOISE, LE GRAND und VIDACOVICH — zit. nach BINET (350)]. Diese pharmakologischen Tatsachen bestätigen die Bedeutung der glatten Muskulatur und seiner vagalen Innervation beim Zustandekommen des Vesiculäratmens und führen ferner zur Annahme, daß funktionelle Veränderungen der glatten Fasern zu bestimmten semiologischen Erscheinungen führen.

IV. Pharmakologische Wirkungen auf die glatte Lungenmuskulatur.

Die pharmakologischen Untersuchungen an der Lunge wurden sowohl am Menschen als auch am Tiere ausgeführt. Die Verschiedenheit der technischen Untersuchungsmethoden und der Deutung dieser macht jedoch eine gesonderte Besprechung der Ergebnisse notwendig.

1. Pharmakologische Versuche am Tier.

Überblicken wir die pharmakologischen Versuche, so lassen sich diese in zwei Gruppen einteilen. Die mit mehr-weniger direkten Methoden durchgeführten, welche vornehmlich auf eine einfache und langsame Dilatation bzw. Konstriktion der Bronchien achten und jene, welche auf die elektrographische Registrierung des spontan atmenden Tieres sich stützen. Haben nun die Ergebnisse der ersteren für die Interpretation des Angriffspunktes der Medikamente wichtige Tatsachen ergeben, so ging die Art der Wirkung dieser aus diesen Versuchen nicht eindeutig hervor. Ferner ist auf die verschiedenen Ergebnisse auf dem Gebiete der Pharmakologie, wie auf jenem der Innervation der einzelnen Forscher hinzuweisen, welche auf die Verschiedenheit der Versuchsobjekte und der technischen Anwendung zu beziehen sein wird.

Aus den mit den mechanischen Methoden angestellten Versuchen konnte eine Einteilung in zwei Gruppen getroffen werden: die konstriktorischen und die dilatatorischen Medikamente, eine Einteilung, die wir ihrer Einfachheit halber trotz vieler Ungenauigkeiten beibehalten wollen.

a) Sogenannte konstriktorische Stoffe.

Nach dem *Angriffspunkt* der Pharmaca kann man mithin konstriktorische (und weiter unten auch dilatatorische) Stoffe unterscheiden. Da diese Untersuchungen mit großer Genauigkeit ausgeführt wurden und die allgemeinen pharmakologischen Eigenschaften die Untersuchungsergebnisse von einem Organ auf das andere auszudehnen gestalten, glauben wir folgende Einteilung beibehalten zu können.

Medikamente, die auf die glatte Lungenmuskulatur wirken. Die wichtigsten sind: das *Pepton* [BAEHR und PICK (131), HANZLIK (148), PAL (169), WEBER (183)] und das *Histamin* [DALE und LAIDLAW (137), WEBER (183), HANZLIK (148), HANZLICK und KARSNER (150), KOESSLER und LEWIS (158), JACKSON (155)]. Die Wirkung dieser Medikamente kann, trotzdem andere Autoren sie negieren, als sicher angenommen werden. Man sprach auch von einer geringen Wirkung des *Morphiums* [MACHT (164), MACHT und TING (165),], des *Heroins* [JACKSON (155)], dessen Wirkung sehr fraglich ist, des *Chinins* [JACKSON (154)], des *Veratrins* [DIXON und BRODIE (141)], auch letzteres von zweifelhafter Wirkung, des *Pituitrins* [BINET (350)]. Ferner wurden andere Medikamente von untergeordneter Bedeutung genannt.

Das Studium des *Peptons* und des *Histamins* hat eine große Bedeutung, ganz besonders wegen der zahlreichen Wirkungen, die diesen Substanzen für die menschliche Pathologie zukommen, erlangt. Versuche mit Histamin wurden auch von CHINI (135) mit der onkographischen Methode angestellt, welche die bekannten Ergebnisse bestätigen konnten. LUISADA (161—163) nahm wieder das Studium des Histamins auf, und zwar mit der elektrographischen Methode, und kam zu folgenden Schlußfolgerungen: Kleine Dosen von *Histamin* (0,1 bis 0,2 mg) bewirken eine Vergrößerung der respiratorischen Wellen des Elektrobronchogramms. Diese fallen anfangs zeitlich mit jenen der Brustwandkurve zusammen, später aber verzögern sie sich immer mehr, werden komplexer und poliphasisch (s. Abb. 10).

Größere Dosen von Histamin (0,5—1 mg) bewirken Apnoe, dann folgen größere und kleinere Atemzüge, die von elektrischen Wellen mit umgekehrten Größenverhältnissen begleitet werden; man beobachtet nämlich kleine elektrische Wellen bei großen Atemzügen und umgekehrt. Daraus geht hervor, daß in diesem Falle die starke Kontraktion der Lunge die Atmung behindern kann. Von Zeit zu Zeit sieht man starke Atemzüge mit einem verlängerten und verdoppelten Exspirium, während das Elektrogramm eine ausgesprochene Verspätung in bezug auf die mechanische Kurve zeigt.

Man gewinnt den Eindruck, daß das Histamin in kleinsten Dosen eine einfache Verstärkung der Lungenkontraktion bewirkt, in mittleren Dosen wohl noch eine Verstärkung, die aber mit erschwerter Retraktion einhergeht, in stärkeren Dosen aber eine dauernde Hypertonie verursacht; auf dieser pfropfen sich Kontraktionen von Atemrhythmus auf, welche aber manchmal außerhalb einer Atemphase auftreten und eher die Atmung behindern als sie fördern. Es kommt in diesem Falle folglich zu einer *Dysergie* zwischen Lunge und Brustkorb. Experimentelle Untersuchungen von CHINI (135) über die Form der Atmung haben ergeben, daß kleine Dosen zu einer Verlängerung des Exspiriums und anderen konstant oder periodisch auftretenden Abnormalitäten führen, die sich in akzessorischen Zacken in der Phase des langsamen Exspiriums bemerkbar

machen. Dosen zwischen 0,3 und 0,5 mg verlängern sowohl das Exspirium als auch das Inspirium, endlich können größere Dosen völlig zum Aufhören der Atmung führen, so daß eine Lungenstarre zustande kommt.

Aus elektrobronchographischen Untersuchungen von LUISADA (161, 162) über das *Morphium* geht hervor, daß dieses Mittel eine andere Wirkung auf die Lunge des Kaninchens habe, als bis dahin, auf Grund anderer Untersuchungsmethoden, angenommen wurde[1]. Und in der Tat wirken geringe Dosen von Morphium sehr schwach, bei größeren Dosen (0,5 bis 2 cg pro Kilo) beobachtet man eine enorme Vergrößerung des Elektrogramms, während die Atmung langsamer und tiefer wird, was eine fördernde Wirkung auf die Lungendynamik auszuüben scheint. Es ist aber wahrscheinlich, daß zum Großteil dieser Effekt auf eine gleichzeitige Reizung des Vagus zurückzuführen sei.

Über andere Medikamente fehlen neuere Untersuchungen.

Medikamente, die auf die Vagusendigungen wirken. Es sind dies vor allem *Muscarin* und *Pilocarpin* [DIXON und BRODIE (141), GROSSMANN (146), MACHT und TING (165), TRENDELEN-

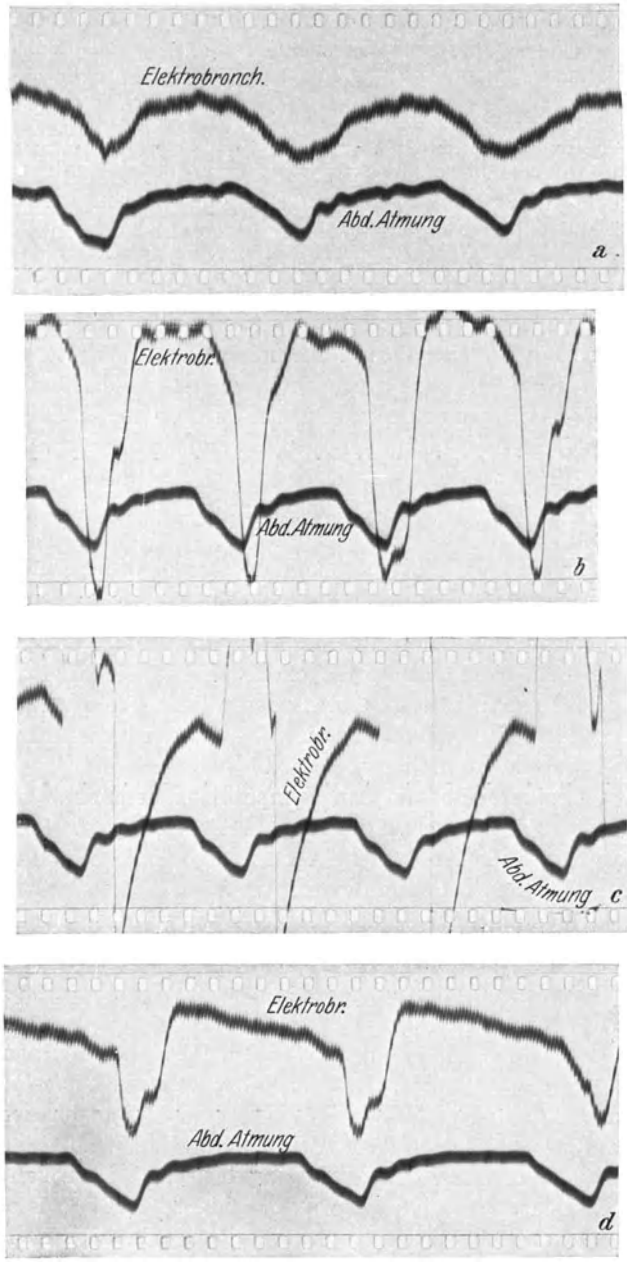


Abb. 10 a—d. Histaminwirkung (0,2 mg) auf das Elektrobronchogramm. a Vor der Injektion; b, c, d verschiedene Momente nach der Injektion. (Nach LUISADA: Beitr. Klin. Tbk.)

[1] Beim Hunde kann man dagegen eine beruhigende Wirkung des Morphiums annehmen (s. Abb. 11c — s. auch weiter).

BURG (180)]; *Physostigmin* [DIXON und BRODIE (141), PAL (169), PREVOST und SALOZ (173); *Acetylcholin* und andere Derivate des Cholins [JACKSON (154), TRENDELENBURG (179)]; endlich das *Digitalin* [DIXON und BRODIE (141), WEBER (183)].

Elektrographische Untersuchungen von LUISADA (163) mit *Acethylcholin* haben ergeben, daß auch sehr kleine Dosen dieses Stoffes starke Wirkungen ausüben. Die Einspritzung von 0,1 mg in ein Kaninchen gibt anfangs eine Herabsetzung der elektrischen Wellen, welche die Tendenz zeigen, der Bewegung des Brustkorbs vorauszugehen (Hypertonie und Übererregbarkeit); nachher sieht man eine Vergrößerung der elektrischen Atemwellen und außerdem eine Serie von multiplen Wellen, besonders während der Ausatmung (multiple klonische Zuckungen, wahrscheinlich vom peristaltischen Typus); zuletzt eine Vergrößerung des Elektrogramms, welches stets etwas vorzeitig auftritt.

Während das verfrühte Auftreten der Lungenkontraktion eine eigenartige Erscheinung ist, die ich niemals anders auftreten sah, so ist die Entladung von Kontraktionen hingegen auch dann sichtbar, wenn auf reflektorischem Wege der Vagus gereizt wird. Sie entsprechen andererseits den multiplen bündelförmigen Kontraktionen des Acethylcholins, sowohl auf die glatte als auch auf die gestreifte Muskulatur und sie haben eine gewisse Ähnlichkeit mit dem elektrischen Ausdruck der peristaltischen Wellen, die ich nach *Emetin* beim Kaninchen auftreten sah.

Experimentelle Untersuchungen über die Form der Atmung [CHINI (135)] haben ergeben, daß verhältnismäßig kleine Dosen von *Pilocarpin* eine Verlängerung des Exspiriums bewirken und daß sie außerdem, entweder periodische oder einzelne Exspirationszacken während der langsamen Ausatmungsphase auftreten lassen. Mit größeren Dosen wird die Atmung manchmal viel kleiner, immer aber unregelmäßiger und fast immer bemerkt man auch eine Verlängerung der beiden Atemphasen.

Medikamente, die den Sympathicus hemmen. Unter diesen hat man das *Ergotamin* [MACHT und TING (165)] angegeben. Ich glaube jedoch, daß diese Kategorie noch eingehender zu kontrollieren sei und daß eine solche Wirkung nur mit Reserve aufzunehmen sei.

Medikamente, die auf das Vaguszentrum fördernd einwirken. In diese Kategorie gehört vor allen die *Kohlensäure* [DIXON und BRODIE (141), EINTHOVEN (144), TRENDELENBURG (179)]. Die Wirkung dieses Stoffes wurde auch mit Hilfe der Elektrographie von LUISADA (162) studiert (s. auch Innervation).

Von den Medikamenten, welche auf das Zentrum wirken, sind zum Teil auch das *Strychnin*, das *Morphium* und das *Digitalin* (MAYER und PICK (167)] und so auch das *Histamin* [WEBER (183)] zu nennen, obwohl HOUSSAYE und CRUCIANI (153) glauben, daß die zentrale Wirkung letzterer nur sehr gering sei. Schließlich haben das *Lobelin* und das *Emetin* in großen Dosen eine ausgesprochene zentrale Vaguswirkung [MEYER und PICK (167)]. Die anderen Stoffe, mit noch unbekannter oder wenigstens fraglicher Wirkungsart, können wir hier übergehen.

b) Sogenannte dilatatorische Medikamente.

Auch diese wurden in mehrere Gruppen eingeteilt, je nach ihrer Wirkung.

Medikamente, die die Sympathicusendigungen reizen. In diese Gruppe gehören das *Adrenalin* [BAEHR und PICK (131), JACKSON (154), KAHN (157), MACHT

und TING (165), PAL (169), TRENDELENBURG (180) und viele andere]; das *Coffein* [BAEHR und PICK (131), PAL (170), TRENDELENBURG (180)]; das *Calcium* [LINTZ (159), POTTENGER (174), RITTMANN (176)]; das *Ephedrin* [AMATSU und KUBOTA (129, 130), CHEN und SCHMIDT (134), MILLER (168) und verschiedene andere]. Das *Adrenalin* hat eine viel stärkere Wirkung, wenn die Lunge vorher durch Histamin oder Pepton zu einer Konzentration gebracht wird. Diese Tatsache führte zur Annahme, daß ein Teil des nützlichen Effektes des Adrenalins darin besteht, eine *Dekongestion* der Bronchialschleimhaut herbeizuführen. Diese Vermutung könnte seine Bestätigung darin finden, daß die Schwellung der Schleimhaut durch kurze Reflexe zu einer Kontraktion führen kann [TSUJI (181)]. In der Tat ist auch hervorgehoben worden, daß das *Ergotamin*, welches ja bekanntlich die reizende Wirkung des Adrenalins auf den Sympathicus aufhebt, während es der hemmenden nicht entgegenarbeitet [DALE (140)], die Erweiterung der Bronchien durch Adrenalin, nicht beeinflußt [JANUSCHKE und POLLAK (156)]. Mit Hilfe der elektrographischen Methode konnte LUISADA (161, 162) folgende Eigenschaften des *Adrenalins* feststellen.

In kleinen Dosen (von 0,01—0,2 mg) verkleinert das Adrenalin die elektrischen Atemwellen und bewirkt sehr oft breite und sehr langsame Undulationen tonischer Natur im Elektrobronchogramm. In größeren Dosen (0,2 bis 0,4 mg) bewirkt das Adrenalin eine geringe Vergrößerung der elektrischen Atemwellen, indem es die Kontraktilität reizt (vielleicht durch eine Vaguswirkung). Wenn endlich Adrenalin intravenös in massiven Dosen (0,5—1 mg) dem Kaninchen injiziert wird, so beobachtet man, nach einer vorübergehenden Verkleinerung der elektrischen Wellen, eine starke Vergrößerung dieser und eine Reihe von Veränderungen, welche an die durch Histamin und durch Acetylcholin verursachten erinnern. Es ist wahrscheinlich, daß es sich in der Tat um eine ähnliche Wirkung, wie sie das Acetylcholin und das Histamin haben, handelt, da große Dosen von Adrenalin solche Stoffe ins Blut übergehen lassen (DALE).

Untersuchungen von CHINI (136) über die Atmungsform haben einen geringen Effekt des *Adrenalins* in kleinen Dosen ergeben. Das Adrenalin hebt aber die Wirkungen des Histamins und des Pilocarpins auf, wenn es nach diesen verabreicht wird. Größere Dosen hingegen verursachen eine Apnoe, die oft von einer unregelmäßigen Atmung gefolgt ist, welche fast immer kleiner und frequenter ist.

Das Ephedrin hat eine ähnliche Wirkung wie die des Adrenalins, nur ist diese schwächer und anhaltender.

Medikamente, die die Vaguswirkung hemmen. Zu dieser Gruppe gehören: *Atropin* [BEER (132), BROWN (133), DIXON und BRODIE (141), EINTHOVEN (144), PORCELLI-TITONE (172), TRENDELENBURG (180)] und die „atropinartigen" Stoffe *Hyoscyamin* [DIXON und BRODIE (141), MACHT und TING (165)], *Stramonium* und *Lobelia* [DRESER (143)]; auch *Äther* und *Chloroform* haben eine solche Wirkung [BROWN (133), DIXON und BRODIE (141), MACHT und TING (165), MEYER und PICK (167)]. *Atropin* hemmt in entsprechenden Dosen die Wirkung des Vagusstoffes (LOEWI), in großen Dosen wirkt es aber auch direkt auf die glatte Muskulatur [BOTTAZZI (44, 45)]. Ähnlich wirken auch Chloroform und Äther [MEYER und PICK (167)].

Das *Lobelin* kann die Histaminwirkung verhindern, wenn es vor diesem verabreicht wird [BINET (350)].

Die Versuche von LUISADA (161, 162) mit *Atropin* haben ergeben, daß letzteres in kleinen Dosen keine Wirkung auf das Elektrobronchogramm zeigt.

Elektrographische Versuche mit den *Narkotica* haben zu folgendem Ergebnis geführt:

Äther, auf rectalem Wege, bewirkt eine sehr starke Vergrößerung der elektrischen Atemwellen, obwohl es eine narkotische Wirkung hat. Die elektrischen Wellen behalten ihre normale Beziehung zu den mechanischen, daher muß man annehmen, daß Äther auf diesem Wege eingeführt, die Kontraktilität der Lunge reizt. Wird Äther hingegen eingeatmet, so vermindert es in beträchtlichem Maße die Kontraktilität der Lunge. Es ist wahrscheinlich, daß ein Teil dieser Wirkung dem Umstand zuzuschreiben sei, daß der Äther lokal eine Abkühlung hervorruft, denn es genügt dessen Zufuhr zu unterbrechen, um rasch eine Zunahme der Lungenkontraktilität zu beobachten, während der Narkosezustand weiter anhält.

Chloroform, *Chloralhydrat*, *Chloralose* setzen stark die Lungenkontraktilität herab. In toxischen Dosen können sie die Tätigkeit der glatten Muskulatur ganz aufheben, wahrscheinlich auch durch direkte Wirkung [LUISADA (161)][1].

Pharmaca, die auf die Bronchialganglien einwirken. Zu dieser Gruppe gehört: *Nicotin* [DIXON und BRODIE (141), EINTHOVEN (144), MACHT und TING (165), LUISADA (160)], während noch die *Lobelia*wirkung zweifelhaft bleibt.

Stoffe, die direkt auf die glatte Muskulatur wirken. Es sind dies: *Atropin* in großen Dosen [BOTTAZZI (44, 45)], *Papaverin* [PAL (171), MACHT (164), MACHT und TING (165)], *Pantopon* [MACHT und TING (165)], wahrscheinlich auch das *Chloralhydrat* und das *Chloroform* in großen Dosen.

Elektrographische Versuche von LUISADA (161, 162) mit *Atropin* und *Papaverin* abwechselnd und gemengt, haben ergeben, daß diese eine starke Herabsetzung der Lungenkontraktilität verursachen, und manchmal auch das Verschwinden der elektrischen Atemwellen hervorrufen können.

Die von ihm gefundene dilatatorische und hemmende Wirkung des *Pantopons* (und beim Hunde auch des *Morphiums*) ist zum Teil einer direkten Wirkung, zum Teil aber einer reflexen zuzuschreiben.

Wie man aus diesen kurzen Andeutungen aus der experimentellen Pharmakologie der Lunge ersieht, ist dieser Gegenstand auf dem Wege einer völligen Umarbeitung. Die elektrographischen Versuche haben die Veranlassung gegeben, die früheren Anschauungen teilweise zu ändern. Ein Mittel, das früher als ein konstriktorisches betrachtet wurde und infolgedessen bei bestimmten Krankheitsformen als schädliches angesehen wurde, kann jetzt als ein die Dynamik der Lunge erregender Stoff angesehen werden, so daß auch die Anwendung dieser eine andere ist. Andererseits steigert ein als konstriktorisches angesehenes Medikament die Kontraktilität, aber es bewirkt Hypertonie und verändert den Synergismus zwischen Lunge und Brustkorb. Die Folge davon ist, daß es bei solchen Krankheitszuständen, bei welchen der Synergismus schon verändert ist, schädlich wirken wird.

[1] Mikroskopische Beobachtungen REINHARDTS (354) konnten eine reflektorische und eine direkte Wirkung auf das Nervensystem nachweisen. Es ist aber möglich, daß eine dritte Wirkung, direkt auf die glatten Zellen, statthat.

Pharmaca, die als dilatorische bezeichnet werden, sind ferner Stoffe, welche den normalen Synergismus wieder herstellen; andere aus derselben Kategorie lähmen die Lunge und müssen infolgedessen mit der größten Vorsicht angewendet werden. Ich wiederhole, die Pharmakologie der Lunge ist größtenteils unter neuen Gesichtspunkten und mit neuer Methodik umzuarbeiten.

c) Expektorantien.

Über diese liegen nur wenige experimentelle Untersuchungen vor. Die Wirkung der Expektorantien macht sich zum Teil direkt auf die Drüsen der Bronchialschleimhaut bemerkbar oder in einer Modifikation der chemisch-physikalischen Eigenschaften des Sekrets. In diesem Sinne können sie hier vernachlässigt werden.

Einige Expektorianten können durch Erregung der Bewegung des Flimmerepithels ihre Wirkung ausüben, wie dies aus Untersuchungen von VIRCHOV und ENGELMANN [zit. nach MAYER und PICK (167)] hervorgeht. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß deren Hauptwirkung in einer *Reizung der peristaltischen Kontraktionen* der Bronchien, die häufiger und stärker werden sollen, zu suchen ist.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß die Pharmaca, die eine mäßige Bronchodilatation bewirken, den Auswurf begünstigen können (beispielsweise: kleine Dosen von Emetin). Untersuchungen in diesem Sinne mit der elektrobronchographischen Methode sind im Gange.

Als erstes Ergebnis kann ich sagen, daß das *Emetin*, in Gaben von 1 cg pro Kilo, eine sehr ausgesprochene Wirkung zeigt sowohl bei kleinen Hunden als bei Kaninchen. Als Folge sieht man eine Vergrößerung der elektrobronchographischen Atemwellen und das Auftreten einer zweiten nachfolgenden exspiratorischen Welle (s. Abb. 11). Beim Kaninchen kann man sogar verschiedene exspiratorische Wellen beobachten (wahrscheinlich Ausdruck peristaltischer Wellen). Beim Hunde genügt das *Morphium*, um eine entgegengesetzte Wirkung auszuüben (s. Abb. 11), während beim Kaninchen eine solche nur vom *Pantopon* ausgeübt wird.

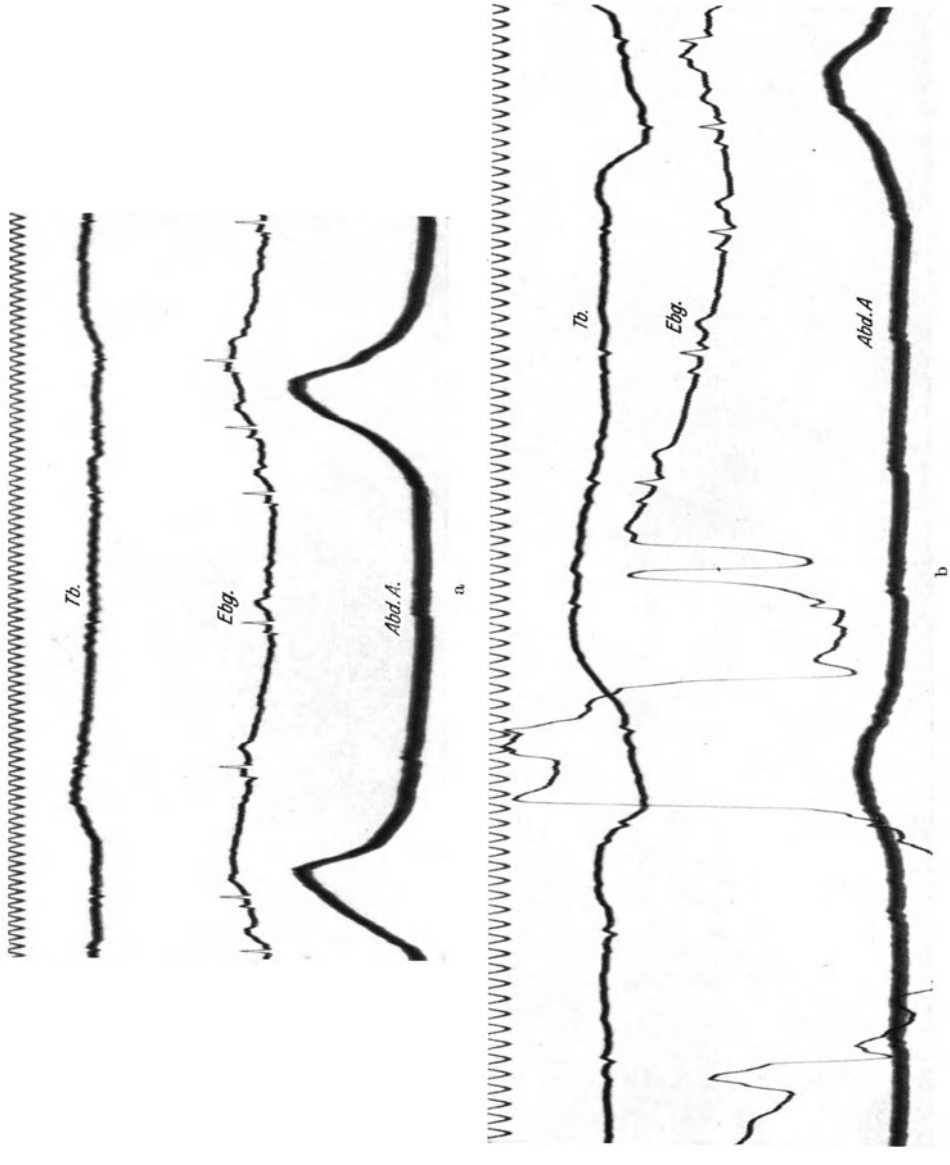
2. Pharmakologische Studien am Menschen.

Als Grundlage der pharmakologischen Proben am Menschen wurde vor allem das Studium der Atemkurven, d. h. das Studium der Atmungsform genommen. HOFBAUER (152), der sich sehr viel mit diesem Probleme beschäftigt hat, teilte die Dyspnoeformen in exspiratorische, inspiratorische und in gemischte ein. Als eine Veränderung der Exspiration betrachtete er nicht nur eine Verlängerung oder eine Verkürzung, sondern auch das Auftreten von besonderen graphischen Zeichen, welche er als „Superexspiration" und „Extraexspiration" bezeichnete. Nach HOFBAUER sind diese Zeichen Ausdruck einer sog. „aktiven Exspiration". Auf die Erklärung dieser graphischen Details werden wir bei der experimentellen Pathologie und bei der menschlichen Pathologie zurückkommen.

Am Menschen wurden einige Versuche von CHINI auf meine Anregung hin angestellt. Nach CHINI (136) verursacht das *Pilocarpin* eine sehr starke Verlängerung der Exspiration, mit dem Auftreten von verschiedenen Zeichen einer aktiven Exspiration. Das Verhältnis Inspiration—Exspiration kann in gewissen Fällen sich verändern von 1 : 1,6 zu 1 : 5,5; bei der Einatmung tritt aber oft keine Veränderung auf. Vom semiologischen Standpunkte kann das Pilocarpin

eine verlängerte und seufzende Exspiration hervorrufen, manchmal auch mit exspiratorischem Pfeiffen.

Die Wirkung des *Adrenalins* auf die normale Atmung ist praktisch sehr gering. Wenn aber vorher eine Pilocarpininjektion gemacht wurde, so läßt das Adrenalin alle Erscheinungen, die jenes hervorruft, verschwinden.



Was das *Histamin* betrifft, so sind die Versuche von SCHENK (176) zu erwähnen. Er konnte zeigen, daß dieser Stoff ($^1/_2$ mg oder mehr) lange Pausen der Atmung und eine Dyspnoe (die eine inspiratorische wäre) verursacht. Vom therapeutischen Standpunkte ist es bekannt, daß die drei Stoffe: *Adrenalin*,

Atropin, Calcium eine bedeutende Wirkung auf die Atmung bei Individuen mit exspiratorischer Dyspnoe ausüben. Auch in dieser Hinsicht gibt es systematische Versuche von CHINI (l. c.). Seine Untersuchungen bestätigen, daß diese drei Pharmaca sowohl die Atmungsform als auch das klinische Bild der Asthmatiker beträchtlich verändern und sie rasch zur Norm zurückführen. Er behauptete, daß die Wirkung des Calciums sich auf die Zentren auswirkt durch Sympathicusreizung.

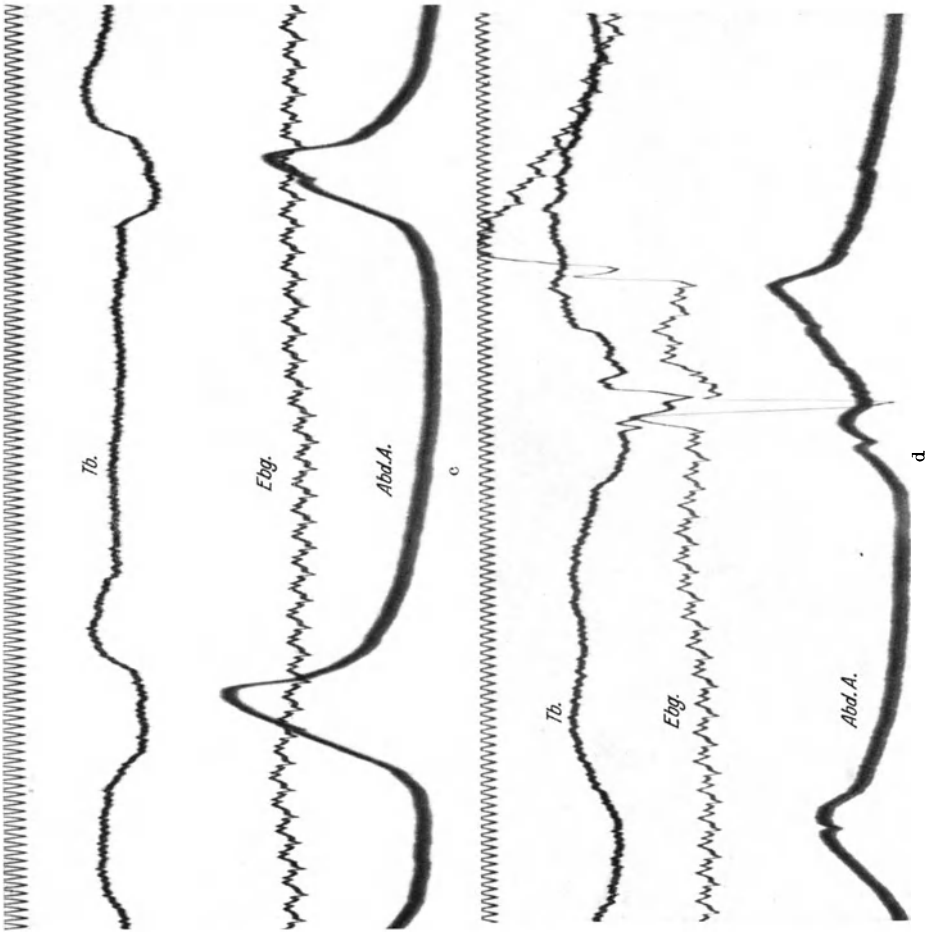


Abb. 11a—d. Emetin und Morphium bei einem Hunde (Gewicht: 7 kg). Oben Tracheabewegungen, Mitte Elektrobronchogramm, unten abdominale Atmung. a normal; b nach Emetin (5 cg); c nach einer starken Morphiumgabe (5 cg); d noch später.

Der Einfluß der Medikamente auf die Atmung wurde von THIEL und QUEDNAU (178) und von HAMADA (147) mittels der Pneumotachographie studiert. Die ersten haben die Beobachtung gemacht, daß Atropin beim Bronchialasthma das Inspirium verkürzt, während es das Exspirium unverändert läßt; es vermindert ferner das Volumen der Atmung und reduziert die respiratorischen Exkursionen. Das Adrenalin hingegen verkürzt die Dauer des Inspiriums und Expiriums und verändert nicht ihr gegenseitiges Verhältnis. Nach HAMADA (147) wandeln das Adrenalin, das Pituitrin und das Lobelin die pneumotachographischen Kurven vom „Plateautypus" zum „Kuppeltypus" um; während Campher die entgegengesetzte Veränderung bewirken, Atropin, Ephedrin, Coramin aber

die Form des Pneumotachogramms unverändert lassen würden. Die Pharmaca der ersten Gruppe verkleinern das Minutenvolumen, während die der zweiten es vergrößern.

Systematische Versuche, die ich mit Adrenalin gemacht habe, haben ergeben, daß das scharfe Geräusch verschwindet (bzw. abnimmt), nicht nur bei Patienten mit asthmatischen Bronchitiden, sondern auch bei solchen, die infolge Tuberkulose nur in bestimmten Gegenden ein lokalisiertes scharfes Geräusch aufwiesen. Nach KATZILAMBROS (353) sollte das *Eserin* eine gegenseitige Wirkung ausüben.

Prüft man nun in seiner Gesamtheit die pharmakologische Wirkung der verschiedenen Stoffe auf die Lungendynamik, so muß man feststellen, daß diese Wirkung eine viel kompliziertere ist, als man sie vor einigen Jahren vermutet hätte. Einerseits sind die Angriffspunkte der verschiedenen Medikamente sehr verschieden und nicht immer ist ihre Wirkung so einfach, wie es angenommen wurde (denn es ist ja möglich, daß dieselben mehr als einen Wirkungspunkt haben, und bald auf den einen, bald den anderen Punkt, je nach der Dose wirken, um schließlich mit der Erhöhung der Dosis einen ganz anderen Effekt hervorzurufen). Andererseits ist der Schematismus, der alles auf die Vagus-Sympathicuswaage stellte, also ein Abwechseln von Konstriktion und Dilatation postulierte, nicht ganz berechtigt.

Die verschiedenen Medikamente können hingegen die Atmung fördern oder hemmen, je nach der verschiedenen Wirkung auf den Tonus und auf die Kontraktilität. Sie können auch eine verschiedene Wirkung auf die Reizbarkeit der glatten Muskulatur ausüben und den normalen Synergismus von Lunge und Brustkorb begünstigen oder ihn auch hemmen. Wie leicht verständlich, ist die Folge einer Erhöhung der Kontraktilität der Lunge eine andere, wenn diese im geeigneten Momente statthat und dessen Ausführung gestattet, oder mit einer *Dysergie* einhergeht und folglich eine stark vergrößerte Kontraktion hervorruft. Dieses Argument ist von größtem Interesse, schon deswegen, weil die verschiedenen Medikamente auf experimentellem Wege Dyspnoen hervorzurufen es ermöglichen, welche jenen beim Menschen ähnlich sind. Der kurze Raum gestattet es uns nicht, tiefer in dieses Argument einzudringen. Im übrigen werden wir später noch auf diese Fragen bei der Besprechung der experimentellen Dyspnoen zurückkommen (s. Abschn. V).

V. Experimentelle Dyspnoeformen.

Die Untersuchungen der verschiedenen Autoren auf diesem Gebiete waren dahin gerichtet, an den Tieren Veränderungen des Atemtypus hervorzurufen, die jenen ähnlich wären, die sich beim Menschen nach muskulären Funktionsstörungen der Lunge einstellen. Zu diesem Zwecke hatte man manchmal zu besonderen Handhabungen gegriffen, die mit der menschlichen Pathologie nichts gemeinsam hatten. Man bediente sich ferner zu diesem Zwecke gewisser Medikamente und konnte auch pathologische Phänomene allgemeiner Natur (z. B. Anaphylaxie) hervorrufen, die dem gesetzten Ziele sehr nahe waren. Bei der Auseinandersetzung dieser Untersuchungen werde ich der Klarheit wegen die chronologische Reihenfolge vernachlässigen.

1. Einfluß äußerer Hindernisse auf die Atmung.

HERING und BREUER (200) haben unter den ersten diese Frage experimentell am tracheotomierten Kaninchen studiert. An die Trachea wurde ein Gummi-

schlauch angebracht; wurde nun bei erhaltenen Vagi am Anfang einer Atemphase der Schlauch komprimiert, so konnte man eine beträchtliche Verlängerung dieser Phase erzeugen. Wurde weiter an diesem Schlauch eine Klappe derart angebracht, daß das Exspirium vollständig verhindert wurde, so wurden die exspiratorischen Züge immer länger und stärker, bis schließlich die Klappe selbst ausgetrieben wurde.

STEFANI und SIGHICELLI (214) haben diese Frage nochmals in Angriff genommen, wobei sie die Lungen des Versuchstieres schnell vom normalen Druck in niederen oder höheren brachten. Die verdünnte Luft bewirkte eine Verlängerung des Inspiriums, die komprimierte eine Verlängerung des Exspiriums. Nach diesen und anderen Untersuchungen, die zumeist dahin gerichtet waren, die Gesetzmäßigkeit des respiratorischen Automatismus festzustellen, wurden nur wenige Arbeiten veröffentlicht, die meistens in ihrem Ergebnis übereinstimmten. Unter diesen Autoren wollen wir nur auf die Arbeiten von ADUCCO (184) 185) hinweisen, der den aktiven Mechanismus der Exspiration studierte, ferner auf die Arbeiten von LANGENDORFF und SELIG (204), die durch Verengerung der ersten Respirationswege ein Seltenerwerden der Atmung feststellten, und andere Fragen eingehend experimentell angingen. Schließlich sei auf die Untersuchungen von E. BASS (189, 190) hingewiesen, der die mittlere Stellung der Lunge studierte und einen Anstieg dieser feststellte, wenn das Tier durch ein gesetztes Hindernis atmete; dieser Anstieg hängt von einem Reflex ab, der durch den Vagus verlaufen sollte, da dieser durch Atropin beeinträchtigt wird. Andere Versuche über die mittlere Lungenstellung wurden von THIEL (121) durchgeführt.

Nach diesen biologischen Untersuchungen wurde, trotzdem nicht alle Experimente mit diesen Hypothesen in Übereinstimmung waren, dennoch die Auffassung vertreten, einige exspiratorische Dyspnoeformen beim Mensch und Tier zu erklären, entweder durch permanenten Spasmus der glatten Muskulatur der Lunge (oder besser der Bronchien) oder durch Hyperämie und Ödem der Mucosa, beides also Vorkommnisse, die ein permanentes Hindernis setzen.

LUISADA (205) hatte im Jahre 1928 eine experimentelle Untersuchungsreihe zu dieser Frage durchgeführt und dabei eine besondere von ihm konstruierte Kapsel verwendet, die es ermöglichte, ein Hindernis entweder in einer einzigen Atemphase zu setzen oder auch diese permanent wirken zu lassen.

LUISADA war zu folgendem Ergebnis gelangt: Das *permanente Hindernis* verändert am Tier nicht das Längenverhältnis von Inspirium und Exspirium, verlängert aber beide Phasen. Das *exspiratorische Hindernis* läßt das Inspirium unverändert, verlängert aber das Exspirium oft bis zum doppelten, und führt am Ende der Atemphase zum Auftreten einer exspiratorischen Zacke. Das *inspiratorische Hindernis* verlängert beträchtlich das Inspirium und bewirkt öfters eine Verdoppelung der Atemkurve während dieser Phase. Diese Erscheinungen sind nur bei intakten nervösen Bahnen zu beobachten.

Diese Untersuchungen hat LUISADA auch auf den Menschen ausgedehnt (l. c.), wobei er einen völligen Parallelismus zwischen den Ergebnissen am Tier und Mensch feststellen konnte. Er gelangte zur Schlußfolgerung, daß ein permanentes Hindernis nicht genügt, um eine exspiratorische Dyspnoe zu erzeugen, während eine solche leicht durch ein exspiratorisches Hindernis ausgelöst werden

könne. Diese Ergebnisse sollten jedoch mit einer Reserve aufgenommen werden, nämlich, daß ein in der Höhe der kleinen Bronchialverzweigungen gesetztes Hindernis zu demselben Ergebnis führte als wenn dieses an der Trachea oder dem Munde gesetzt wird[1].

Es geht also aus diesen Untersuchungen hervor, daß die Interpretation der exspiratorischen Dyspnoeformen noch weiterer Untersuchungen bedarf, um ein abschließendes Urteil in dieser Frage zu geben.

2. Dyspnoeformen durch Nasenverschluß.

Eine weitere Untersuchungsreihe bilden die Untersuchungen von HOFBAUER (202) über experimentelle Dyspnoeformen durch Nasenverschluß. Dieser Autor konnte in der Tat feststellen, daß bei verschiedenen Tieren (Hund, Katze, Kaninchen, und ganz besonders beim Meerschweinchen und der Maus) Absperrung der Nase zu einer Dyspnoe vom vorwiegend exspiratorischen Typus führt, die mit einer Lungendehnung einhergeht. Beim Meerschweinchen und bei der Maus hat die Pharynx eine besondere Konformation, die es mit sich bringt, daß die durch den Mund eindringende Luft den normalen Anforderungen nicht genügt. Diese Eigentümlichkeit erklärt zum großen Teil das von HOFBAUER beobachtete Bild; jedoch genügt eine solche Erklärung nicht für den Hund und das Kaninchen, bei welchen die durch den Mund eingedrungene Luft den normalen Anforderungen vollauf genügt. Für den letzteren Fall ist eine andere Erklärung zu geben, wie dies von LUISADA (209) in elektrobronchographischen Untersuchungen, die zum großen Teil schon oben (s. Physiologie) angeführt wurden, gemacht wurde.

Von den oberen Luftwegen (und besonders von der Nasenschleimhaut) gehen periodische Reize aus, die vom Luftstrom ausgelöst werden und auf reflexem Wege zu einer Verstärkung der Lungenkontraktilität führen. Fehlt ein solcher Reiz, so wird eine Komponente der Lungendynamik abgeschwächt, so daß die Möglichkeit einer *Dyspnoe durch schwache Muskeltätigkeit der Lunge*, die auch *Minusdyspnoe* genannt werden könnte, nahe gelegt ist. Die Folgen einer solchen sind: Kraftanstieg der gestreiften Muskel, Verlangsamung des Exspiriums, Volumen pulmonum auctum und Cyanose; diese experimentelle Dyspnoeform beweist außerdem, daß der von der glatten Muskulatur gegebene dynamische Faktor in der Exspirationsphase seinen höchsten Wert erreicht. LUISADA hat ferner bewiesen, wie stark bei diesen Tieren die nasopulmonalen Reflexe sind. Der Nasenverschluß kann ebenfalls solche pathologische Reflexe auslösen, was ebenfalls eine aktive Komponente (Plusdyspnoe, s. später) geben könnte.

3. Pharmakologische Dyspnoeformen.

Diese wurden schon früher behandelt. Hier sollen nur die gemachten experimentellen Erscheinungen erwogen und mit jenen beim Menschen beobachteten verglichen werden. Die Medikamente, die beim Tier typische Dyspnoeformen geben, sind das Pilocarpin, das Acethylcholin, das Histamin; die ersten beiden wirken vorwiegend auf nervösem Wege, die dritte vorwiegend über die glatte Muskulatur.

[1] Dies ist um so mehr hervorzuheben, als dadurch die Möglichkeit sich ergibt, die experimentellen Tatsachen zur Interpretation der klinischen Erscheinungen heranzuziehen.

Das *Pilocarpin* bewirkt eine typische exspiratorische Dyspnoe und läßt auf der Brust- und Abdominalkurve exspiratorische Zacken auftreten, die als „Extraexspirationsbewegungen" bezeichnet wurden. In Wirklichkeit handelt es sich um eine Akzentuation der Kraft, die die exspiratorische gestreifte Muskulatur in Anbetracht der ungenügenden Luftaustreibung machen muß, wie dies deutlich aus den pneumotachographischen Kurven hervorgeht; aus diesen Kurven sieht man deutlich, daß die Extraexspirationsbewegungen von einem sehr langsamen und verlängerten Absinken der Geschwindigkeitskurve der Atmung begleitet werden. Es entsteht nun die Frage, ob diese exspiratorische Verlängerung von einem dem Exspirium entgegengesetzten Hindernis (positiver Faktor) oder von einer Insuffizienz der exspiratorischen Lungenkräfte (negativer Faktor) abhänge. Die elektrobronchographischen Untersuchungen ergeben, daß nach Pilocarpin das Elektrobronchogramm, welches früher gleichzeitig mit der mechanischen Kurve verlief, nicht nur größer wird und seine Form verändert, sondern sich auch allmählich zu verspäten beginnt; endlich verschiebt es sich derart, daß es einen Teil der nachfolgenden Phase des Inspiriums einnimmt. Es liegt mithin sehr nahe anzunehmen, daß gleichzeitig mit dem Anstieg der Lungenkontraktion eine Hypertonie auftritt, die während der zweiten Hälfte des Exspiriums eine besondere Akzentuation zeigt. In dieser Phase würde dann ein der Lungenentleerung vorübergehend gesetztes Hindernis auftreten; um dies zu überwinden, wäre eine gesteigerte Leistung der gestreiften Muskulatur notwendig und eine Verlängerung der exspiratorischen Phase, was reflektorisch zustande kommt. Diese Hypothese findet in den Ergebnissen der Versuche durch vorübergehenden Verschluß, mit der Methode von NEERGAARD und WIRZ (106) ausgeführt, eine Bestätigung (s. Methodik), da durch diese ein allgemeiner Anstieg der Resistenzen nach Pilocarpin festgestellt wird, mit besonderem Überwiegen jedoch der exspiratorischen (CHINI (135)]. Überschreitet die Pilocarpindosis eine gewisse Grenze, dann überwiegt die dauernde Hypertonie, die Atmung wird sehr langsam und oberflächlich, mit Verlängerung beider Phasen, und das Tier geht gewöhnlich ein.

Das *Acethylcholin* bewirkt ebenfalls Dyspnoe auf vorwiegend vagalem Wege. Diesem Medikament kommen jedoch besondere Eigentümlichkeiten zu, die durch das Elektrobronchogramm in Vorschein treten und innerhalb gewisser Dosen eine andere Erklärung der Dyspnoe zulassen könnten. Gegenwärtig fehlen vollständige experimentelle Untersuchungen von der Art, wie sie für das Pilocarpin vorliegen, so daß es verfrüht wäre, eine endgültige Interpretation zu geben. Es sei nur auf das Vorkommen von schnellen, peristaltischen Kontraktionsentladungen hingewiesen [LUISADA (208)].

Das *Histamin* bewirkt schwere und lang anhaltende experimentelle Dyspnoeformen. Was wir für diesen Stoff sagen werden, wird auch für das *Pepton* gelten, um so mehr, als seine Wirkung von einigen Autoren auf das Vorhandensein von Histamin bezogen wird. Das Verhalten der Tiere gegenüber dem Histamin weicht in bezug auf die mechanischen Kurven und das verschiedene Verhalten, je nachdem kleine oder große Dosen angewandt werden, nicht wesentlich von jenem bei Pilocarpin beschriebenen ab. Auch hier beobachtet man, daß kleine Dosen einen Anstieg der elektrischen Atemwellen, größere Dosen eine Verschiebung der elektrischen Wellen, von der exspiratorischen bis in die nachfolgende inspiratorische Phase, bewirken. Ferner führt das Histamin zum

Auftreten von periodischen Erscheinungen, die sich hier und wieder in abnorm großen elektrischen Wellen äußern, denen kleine abortive Atemzüge mit verlängertem Exspirium und kleine Zacken, welche die Anstrengung anzeigen, entsprechen. Die größeren Dosen bewirken eine Akzentuation der erwähnten Erscheinungen. Manchmal kommt es sogar zu einer Inversion des normalen Verhältnisses zwischen dem Lungenelektrogramm und der mechanischen Kurve, wie wenn die Lunge, anstatt zur eigenen Ventilation beizutragen, eine entgegengesetzte Tätigkeit ausüben würde, die dahin geht, während der exspiratorischen Phase sich auszudehnen und während des Inspiriums sich zu kontrahieren. In diesem Falle beobachtet man dann, daß die Atmung sehr oberflächlich wird, mit ausgesprochener Verlängerung beider Phasen und mit graphischen Details, die den starken Kraftaufwand in den beiden Atemphasen zum Vorschein kommen lassen.

Die massiven Dosen schließlich geben eine wahre Lungenstarre (besonders deutlich beim Meerschweinchen) und das Tier erstickt, ganz besonders, weil ihm die Lungenventilation wohl unmöglich geworden ist. Das ist das schönste Beispiel für die Bedeutung der glatten Muskelgewebe der Lunge bei gewissen Atemstörungen.

Wollen wir nun diese Störungen, die nach Histamin auftreten, erklären, so sind auch hier verschiedene Ursachen, je nach den Dosen, anzunehmen: für kleine Dosen Verstärkung der Kontraktilität und geringer Hypertonus, für große Dosen allmählicher Anstieg des Tonus mit sehr starker und verspäteter exspiratorischer Kontraktion, was zu einer exspiratorischen Dyspnoe führt; schließlich für die großen Dosen eine komplexe Störung, die von der Inversion des normalen Kontraktionsrhythmus der Lunge (Lungenkontraktion in inspiratorischer Phase) zum permanentem Hypertonus führt, mit Verschwinden der normalen Kontraktionen und Dilatationen der Lunge. Höchstwahrscheinlich bestehen von Fall zu Fall große Differenzen, abgesehen davon, daß man auch Differenzen je nach der Spezies beobachtet.

Will man also endgültig diese experimentellen Dyspnoeformen erklären, so ist zu sagen, daß man für kleine und mittlere Dosen eine exspiratorische Dyspnoe durch exspiratorische Zunahme der Resistenzen [was auch aus den Untersuchungen von CHINI (135) hervorgeht] beobachtet, also eine *Plusdyspnoe*. Für große Dosen hat man noch eine Plusdyspnoe, aber mit einem gemischten Dyspnoetypus, wenngleich die größte Störung das Exspirium betrifft. Schließlich sind die massiven Dosen zu nennen, die einerseits einen permanenten Spasmus der glatten Fasern bewirken, indem sie die Lunge in ein starres Netz umwandeln und zu einer Sperre der Alveolen führen, andererseits das Aufhören der normalen Funktionstätigkeit der Lunge bewirken; man beobachtet also ein Zusammentreffen von positiven und negativen Faktoren, was gewöhnlich den Tod des Tieres zur Folge hat.

4. Reflexe Dyspnoeformen.

Von den verschiedenen Versuchsanordnungen, Atemveränderung zu bewirken, sind zuerst jene auszuschließen, die durch reflektorische Wirkung auf das Atemzentrum nur eine Tachypnoe oder eine Bradypnoe bewirken. Von den anderen, die tatsächlich auch eine Formveränderung der Atmung geben, werde ich nur auf die Folgeerscheinungen hinweisen, die auf die direkte Reizung des zentralen Vagusstumpfes und auf Reizung der Nasenschleimhaut oder der Magenwand

folgen. Bei all diesen Vorkommnissen beobachtet man motorische Erscheinungen von seiten der Lunge, die wir mehr oder weniger mittels der Elektrobronchographie verfolgen können.

Bei Reizung des Vagusstumpfes sind es unregelmäßige und selbständige Kontraktionen von abnormer Größe. Bei der Nasenschleimhautreizung tritt zuerst eine harmonische Verstärkung der Kontraktilität auf; wird dann der Reiz stärker, so treten auch tonisch-klonische Krämpfe der gestreiften Muskeln, als Ausdruck der Irradiation dieses Reflexes, auf.

Reizung der Magenwand bewirkt am Elektrobronchogramm das Auftreten exspiratorischer, elektrischer Erscheinungen, die das Aussehen von schnellen, peristaltischen Kontraktionsentladungen haben (s. Abschnitt III).

Die Bedeutung dieser Tatsachen geht ferner aus der Reflexgenese vieler Dyspnoeformen, auf welche S. WASSERMANN (345—347) und später LUISADA (209) hingewiesen haben, hervor. Durchwegs werden die Vagusfasern für diese Störungen verantwortlich gemacht und meiner Meinung nach vollziehen sich die Modifikationen, die vom Vagus auf die Respiration ausgeübt werden, durch Funktionsveränderungen der glatten Lungenfasern, die von diesem innerviert werden.

FÈGLER (65) nimmt an, daß der Vagus die Atmung hemmt, d. i. sie verlangsamt, sie verändert und manchmal sie blockiert. Meines Erachtens können wir von folgenden Vorstellungen ausgehen: Die starke Erregung des Vagus bewirkt eine funktionelle Veränderung der glatten Lungenfasern, weswegen diese wohl spät, aber stark sich kontrahieren; es entsteht eine Behinderung der Alveolarluftentleerung, folglich ein Reflex vom Typus der gewöhnlichen respiratorischen Reflexe, als Folge davon wird der respiratorische Rhythmus verlangsamt und die exspiratorische Phase stark verlängert. Eine direkte oder reflektorische Erregung der vagalen zentrifugalen Fasern bewirkt dann einen zweiten vago-bulbo-spinalen Reflex, der vollständig die respiratorische Dynamik durch eine initiale Funktionsveränderung der glatten Atemmuskeln verändert. Es ist ferner nicht ausgeschlossen, daß auch propriozeptive Reflexe, wie sie etwa von FLEISCH beschrieben wurden, zu dieser funktionellen Anpassung beitragen. Treten nun sehr starke vagale Reize auf, so daß die glatte Muskulatur direkt die Alveolargänge sperrt, dann können gleichzeitig mit dieser Erscheinung Larynxspasmen beobachtet werden und es ist sogar möglich, daß auf reflexem Wege mehr oder weniger lang dauernde Spasmen des Zwerchfelles und der Intercostalmuskel auftreten.

5. Toxische Dyspnoeformen.

Diese sekundären Atemveränderungen sind vorwiegend von TSUJI (217) und seinen Schülern studiert worden. TSUJI ist von der Feststellung ausgegangen, daß Histamin Dilatation der Lungengefäße und in großen Dosen Ödem bewirkt, neben einer direkten auf die glatten Fasern ausgeübten Wirkung. Aus diesem Grunde hatte er WADA veranlaßt, die Wirkung von Stoffen mit reiner Capillarwirkung, ohne muskulärer Nebenwirkung, zu untersuchen. Es wurden Senföl, Cantharidin, Crotonöl und Kobragift dahin geprüft, da alle diese Mittel die Capillardurchlässigkeit vermehren. WADA konnte nun zeigen, daß diese Mittel eine Dyspnoeform vom Typus jener vom Histamin bewirken. Diese Dyspnoe

verringert sich wohl nach kleinen Dosen von Adrenalin (capilläre Wirkung[1]), nicht aber nach großen Atropingaben hin (muskuläre Wirkung). Zahlreiche Erwägungen werden vom Autor über die Wirkung des Histamins und Pilocarpins gemacht, die zur Schlußfolgerung führen, daß die Dyspnoe all dieser toxischen Formen, wie die Histamindyspnoe, reflexer Natur sei und von der Dilatation der Lungengefäße herrühre.

Diese Annahme ist nicht ganz von der Hand zu weisen, da es wahrscheinlich ist, daß wenigstens eine Komponente der Histamindyspnoe durch diesen Mechanismus ausgelöst ist. Eine Bestätigung dafür könnte auch die Tatsache sein, daß beim Adrenalinlungenödem des Kaninchens eine beträchtliche Dyspnoe auftritt. Ich glaube jedoch, daß diese Erklärung nicht vollständig ausreicht, diese Frage zu lösen. Es ist vor allem möglich, daß es durch Schädigung der Lungengefäße zu einer Histaminausschwemmung kommt, so daß gerade jener Beweis, den man gegeben zu haben glaubte, ausständig bleibt. Andererseits bewirkt das Histamin selbst funktionelle Veränderungen der Nervenzentren (wie sie in weit größerem Ausmaße das Adrenalin bewirkt) und das Adrenalin seinerseits histaminähnliche Stoffe in das Blut ausschütten läßt. All dies mahnt mit großer Vorsicht an die Interpretation der Dyspnoeformen sich heranzumachen, zumal deren Genese nicht so einfach ist als es den Anschein hat.

6. Die anaphylaktische Dyspnoe.

Schon die ersten experimentellen Untersuchungen haben dargelegt, daß der anaphylaktische Shock regelmäßig mit dyspnoischen Erscheinungen einhergeht [DALE und LAIDLAW[2], AUER und LEWIS (188)]. Sie wurden in verschiedener Weise erklärt, einige dachten an zentrale Erscheinungen, andere an die Bildung von multiplen Embolien und Capillarthrombosen in den Lungen [PESCI (211)], andere an akutes Emphysem mit hämorrhagischen und hyperämischen Lungenerscheinungen [GAY und SOUTHARD (197)]; andere an starke Stauung in den Lungencapillaren und folgender reflexer Bronchokonstriktion [TSUJI (217)].

Abweichend von diesen Autoren haben AUER und LEWIS (188), DALE und LAIDLAW[2] u. a. einfach einen Spasmus der Bronchialmuskulatur angenommen. Diese Erklärung fand dann eine Bestätigung in Untersuchungen an isolierten Organen, wie sie von HANZLICK und STOCKTON (199) am Taubenkropf und isolierten Streifen von deren Muskulatur ausgeführt wurden; all diese Untersuchungen können mit jenen an anderen isolierten Organen von DALE (Uterus) und von SCHULZ (Darm) angeführten Versuchen sehr gut verglichen worden. Untersuchungen von GUERRINI (198) an Kaninchen und Meerschweinchen haben das regelmäßige Auftreten von mechanischen Atemveränderungen beim Shock dargetan, haben für diese eine gewisse Latenzperiode bewiesen und gezeigt, daß diese Veränderungen in einer allmählichen Verkleinerung der Atemzüge, in einer schweren Bradypnoe und endlich in dem inspiratorischen Atemstillstand bestehen. Direkte Untersuchungen an der Lunge hat CHINI (194) auf meine Anregung hin im Jahre 1929 an der Katze

[1] Wie bekannt, verengert Adrenalin die bronchialen Gefäße; die Gefäße der Lunge aber werden dilatiert, durch direkte sympathische Erregung (HOCHREIN) und infolge der Herzwirkung des Adrenalins (WEBER).

[2] Zitiert nach CHINI.

ausgeführt. Obwohl dieses Tier sich nicht sehr gut zu diesen Untersuchungen eignet, haben Kontrollversuche das Auftreten eines Shocks ergeben. CHINI führte eine Lunge der sensibilisierten Katze in den Onkograph ein und registrierte gleichzeitig den arteriellen Druck; hierauf machte er die auslösende Injektion und studierte die Shockerscheinungen. Er gelangte zum Ergebnis, daß eine konstante Herabsetzung der Lungenexkursionen statthabe, die oft zur Lungensperre führte. Obwohl durch die Analogie zwischen anaphylaktischen und histaminartigen Erscheinungen ein solches Ergebnis vorauszusehen war, ist die Dokumentierung dieser Tatsache doch bedeutsam (s. Abb. 12).

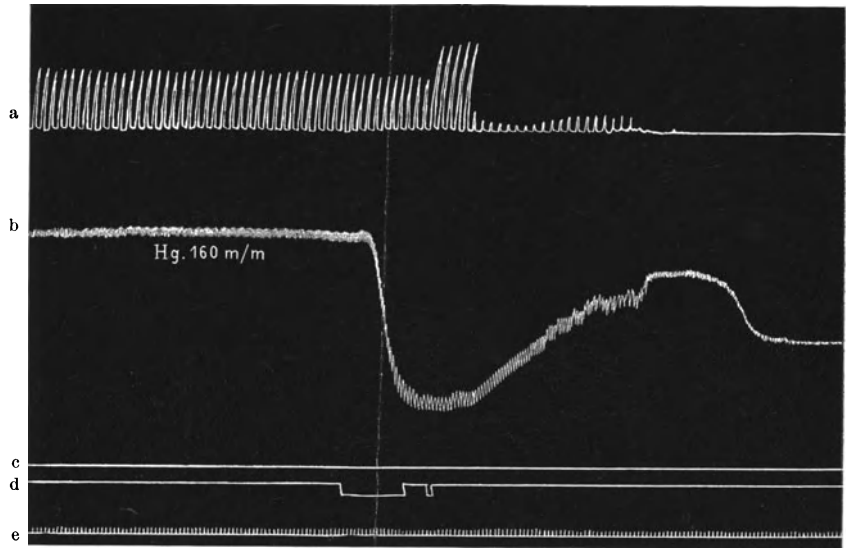


Abb. 12a—e. Die Lunge beim anaphylaktischen Shock. a Lungenonkographie, b Carotisdruck, c Nullinie des Carotisdruckes, d Signal, e Zeit in Sekunden. (Nach CHINI: Rif. Med.)

Kurz darauf erschienen die Untersuchungen von LUISADA (206, 207), mit der elektrobronchographischen Methode an Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen ausgeführt, die an den verschiedenen Spezies zu vollkommen vergleichbaren Ergebnissen führten. Die Veränderungen des Elektrobronchogramms stimmen zum großen Teil mit jenen überein, die man nach Histamin beobachtet und bestehen in einem Anstieg der Lungenkontraktionswellen und im Verlust des normalen Synergismus zwischen Lunge und Brustkorb; manchmal beobachtet man eine völlige Inversion zwischen Lungenkontraktion und Kontraktion der gestreiften Atemmuskeln, so daß man eine inspiratorische Lungenkontraktion statt einer exspiratorischen hat, was die Atmung schwer beeinträchtigt (s. Abb. 13). Manchmal beobachtet man nur eine beträchtliche Verspätung der Lungentätigkeit, welche spät auftritt und sich stark in die nachfolgende Phase verschiebt; nur selten beobachtet man ein Alternieren von kurzen Hypertonieperioden mit Perioden von starken, langsamen und außerhalb der Phase gelegenen Kontraktionen.

Wem der heutige Standpunkt über die aktive Anteilnahme der Lunge während der Atmung bekannt ist, der wird auch die schweren Folgen, die von

den komplexen, eben auseinandergesetzten Störungen herrühren, einschätzen können. Voraussetzung ist, den Standpunkt zu verlassen, daß während des ganzen Respirationsvorganges eine permanente Störung vorhanden ist, die in den Bronchien gelegen ist und in einem Ödem der Mucosa oder in einem muskulären Hypertonus bestehe; vielmehr ist ein komplexeres und vielleicht auch in seinen Erscheinungen sehr mannigfaltiges Geschehen anzunehmen. Die einfache Kontraktilitätssteigerung hat zu allererst nur den nützlichen Effekt, wahrscheinlich in jener kurzen Phase, in welcher das Onkogramm einen Anstieg der respiratorischen Lungenschwankungen zeigt (s. Abb. 12).

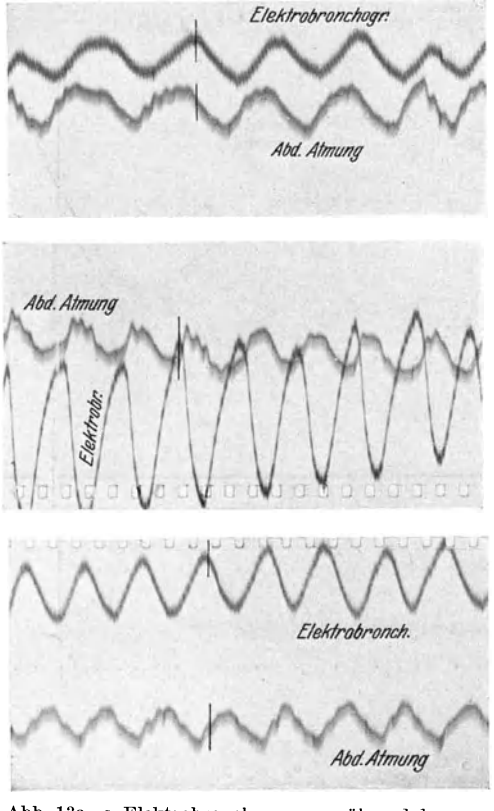


Abb. 13a—c. Elektrobronchogramm während des anaphylaktischen Shockes bei einem Meerschweinchen. a normal; b bald nach dem Shock; c nach 10 Minuten.

Die überwiegende Störung beginnt meines Erachtens bald darauf; es kommt zum *Verlust des normalen Synergismus zwischen Lunge und Brustkorb*. Je nach der Spezies, Schwere des Shockes, den Bedingungen des Nervensystems, beobachtet man verschieden schwere Erscheinungen, die von einer einfachen Verzögerung der Kontraktion zu einer Invertierung dieser führen. Im ersteren Fall werden am Anfang des Exspiriums die kleinen Bronchialwege noch dilatiert sein, es wird also das Eingreifen der Muskulatur ausbleiben können und die alveoläre Oberflächenspannung wird ebenfalls kleiner sein; später wird die Lungenkontraktion die Alveolen unter unphysiologischen Bedingungen antreffen, da sie zu spät ankommt und jene vielleicht auch etwas von der Anstrengung der gestreiften Muskulatur deformiert sind. Folglich wird die Lungenkontraktion weniger wirksam sein und es ist nicht auszuschließen, daß sie anders als normalerweise verläuft, indem sie z. B. einen kurz dauernden Verschluß der Bronchioli respiratorii bewirkt. Im zweiten Falle tritt eine vollständige Inversion auf, d. i. die Lunge kontrahiert sich während des Inspiriums; dann geht eine völlige Umwandlung der ganzen Lungendynamik vor sich, wobei einerseits ein normales Miteingreifen fehlt, andererseits ein schweres Hindernis auftritt, welches von der Lunge selbst dargestellt wird, deren Muskulatur in jeder Phase den Brustkorbbewegungen entgegenwirkt. Die Folgen werden natürlich noch schwerer sein, wenn eine permanente Muskelhypertonie hinzukommt und ein Ödem der Schleimhaut auftritt. Die unter abnormen Bedingungen geratenen Alveoli, die schweren exspiratorischen und forcierten inspiratorischen Anstrengungen unterworfen sind, werden nicht selten eine

außergewöhnliche Dilatation erleiden, die eine Zunahme des Krümmungsradius mit sich führt. Es wird folglich auch eine weitere Verminderung jener von der Oberflächenspannung dargestellten Retraktion (wie sie v. NEERGAARD erwiesen hat), vorkommen (s. Abschnitt VI und VII: Emphysem). Eine derartig komplexe Störung stellt sich nur ein, wenn das vegetative Nervensystem und besonders der Vagus, der soviel Anteil an der Regulation der autonomen Lungenfunktion nimmt, Veränderungen erleidet. Deswegen ist es notwendig anzunehmen, daß beim Shock auch eine zentrale Störung statthat, was übrigens von vielen Autoren angenommen wird und in der Tatsache, daß der Shock im Narkosezustand entweder sehr gering ist oder überhaupt nicht auftritt, einen bedeutsamen Beweis findet [ARTHUS (187), THOMSON (215)].

7. Asphyxie.

Über die Asphyxie werden wir nur soviel sagen, als diese zu unserer Fragestellung gehört. Einige Autoren haben die Auffassung vertreten, daß die Asphyxie auf reflektorischem Wege eine Adrenalinsekretion bewirke und folglich durch diesen Mechanismus die Lungenstörung beim Shock wesentlich abschwächen würde [ANREP (186), CANNON (191), CANNON und BRITTON (192), TOURNADE und CHABROL (216)]. Trotz vieler Einwände von seiten anderer Autoren scheinen diese Anschauungen zu Recht zu bestehen, wie dies auch aus einer Übersicht über diese Frage von HOSKINS (203) hervorgeht, und stellt einen Abwehrmechanismus dar, welcher in Fällen von Asphyxie durch anaphylaktischen Shock das Tier am Leben erhält, wenn die Störung nicht zu groß war.

8. Experimenteller Lungenkollaps.

Das Problem des experimentellen Lungenkollapses verdient besonderes Interesse, insofern, als es sich um an der Lunge gemachte Untersuchungen handelt, wenn diese viel weniger der dynamischen Brustkorbtätigkeit unterworfen ist. Neuestens wurde dieses Problem mit moderner technischen Methode von SCIMONE (213) und von CATALDI (193) angegangen.

SCIMONE hat mit der elektrobronchographischen Methode die Folgen studiert, die sich auf der homolateralen und kontrolateralen Lunge sich bemerkbar machen, wenn man die Brusthöhle einseitig eröffnet und mit der Luft in Verbindung läßt; er hatte also einen konstanten Nulldruck im Pleuraraum geschaffen, ohne daß die üblichen Atemschwankungen des Pleuradruckes sich bemerkbar machten. Er konnte nun feststellen, daß sofort eine bilaterale Steigerung der Lungenkontraktilität zu vermerken sei. Kann nun dieser Anstieg auf der kontralateralen Seite leicht erklärt werden, insofern als es zu einer reflexen Ventilationszunahme kommt, so ist es doch merkwürdig, diesen Befund an der gleichen Seite zu erklären, da doch gar keine mechanische Wirkung von außen auf die Lunge einwirken könne und also nur auf eine Steigerung der autonomen Lungendynamik zurückzuführen wäre. Die Steigerung der Lungenaktivität dauert 1—2 Stunden [SCIMONE (213)], um sich dann allmählich abzuschwächen, und ist die Folge eines nervösen Reflexes, der durch nicht endgültig festgestellte Wege läuft, die vielleicht zum Phrenicus in Beziehung stehen.

Die Untersuchungen von CATALDI (193) gehen dieses Problem von anderer Seite an. Er legte beim Hund und Kaninchen einen Pneumothorax oder Oleothorax an, die er lange unterhielt, um sich den Bedingungen beim Menschen

zu nähern; ferner führte er an andern die Phrenicusexhairese aus. In jedem Versuch registrierte er das Elektrobronchogramm nach 15—30 Tagen vom Anfang und beim Pneumothorax ungefähr 24 Stunden nach der letzten Nachfüllung. In allen Fällen konnte CATALDI eine beträchtliche Abnahme der Lungenkontraktilität der kollabierten Seite feststellen, die beim Oleothorax am stärksten war, wohl weil dieser die beste Kollapsmöglichkeit zuließ. Es geht also daraus hervor, daß auch nach einer gewissen Zeit die Lunge sich noch in rhythmischer Weise kontrahiert, wenngleich mit geringerer Intensität. Darauf werden wir noch bei der Besprechung der menschlichen Pathologie zurückkommen.

Diese kurzen Auseinandersetzungen über experimentelle Pathologie genügen wohl nicht, die Probleme der menschlichen Pathologie zu bewältigen. Es soll jedoch hervorgehoben werden, daß es einerseits nur wenige neuere Untersuchungen auf diesem Gebiete gibt, die mit geeigneter Technik ausgeführt wurden; andererseits aber werden erst die pathologisch-anatomischen Argumente, sowie direkte Untersuchungen am Menschen, zur Feststellung der Ursache einiger krankhafter Erscheinungen weitere Daten zu liefern haben. Ebenso werden sich die Tatsachen der gegenwärtig stark in Angriff genommenen Fragen aus der Physiologie, die wir in Abschnitt III behandelt haben, als notwendig und grundlegend erweisen.

VI. Pathologisch-anatomische Grundlagen der Dyspnoeformen beim Menschen.

Bevor wir an das Studium der beim Menschen vorkommenden Veränderungen der Lungendynamik herangehen, ist es notwendig, ein Bild über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der menschlichen Lunge, mit besonderer Berücksichtigung der glatten Muskulatur, zu entwerfen. Für die normale Lungenstruktur sei auf Abschnitt I hingewiesen, wo diese Frage eingehend behandelt wurde.

1. Erste Untersuchungen.

Die ältere Literatur muß notwendigerweise kurz dargelegt werden, da zu jenen Zeiten die Histologie noch vieler technischen Verbesserungen entsagte. Unter den ältesten Untersuchungen sind an erster Stelle die von RINDFLEISCH (249) zu nennen; dieser Autor beschäftigte sich vorwiegend mit den Veränderungen bei der *braunen Induration* und beim *Lungenemphysem* und beschrieb eine Zunahme der glatten Muskulatur in beiden Formen, der durch einen hyperplastischen Prozeß zustande kommen sollte. BANTI (222) hingegen, dem diese Untersuchungen bekannt waren, vertritt für das Emphysem einen entgegengesetzten Standpunkt; zur braunen Induration nimmt er nicht Stellung.

LETULLE (238) spricht in seinem Lehrbuch von einem besonderen Prozeß, der *Muskelsklerose der Lunge*. Es handelt sich um eine luische Cirrhose, bei der, zwischen den Zonen von dichtem Bindegewebe, zahlreiche glatte Muskelfasern beobachtet werden. Diesem Autor waren naturgemäß die neueren histologischen Untersuchungsergebnisse unbekannt, so daß er den Ursprung dieser Fasern noch als unbekannt bezeichnete. Solche Fälle von Cirrhose wurden von BUHL (225), DAVIDSOHN (227), KAUFFMANN (235) beschrieben. In diesen waren die Muskelfasern in ungeordneten Anhäufungen zwischen den fibrösen Septen angeordnet und erinnerten an die Fasern beim Uterusmyom. KAUFFMANN gibt an, daß die Muskelbündel von den kleinen Bronchien ihren Ausgang nahmen.

2. Neue Untersuchungen bei chronischen Prozessen.

LÉNART (237) hat das Verhalten der glatten Muskulatur in 67 Fällen studiert. Fast die Hälfte dieser hatten ein *akutes Ödem* oder eine *Pneumonie,* Zustände, die nach diesem Autor für das Muskelgewebe ohne Einfluß wären (wir werden jedoch bald zeigen, daß diese

Annahme nicht stichhaltig ist). In diesen Fällen beobachtete er manchmal schwach entwickelte Muskelbündel, andermal aber konnte er keine Besonderheiten feststellen. Viele andere Fälle wiederum stellten eine *braune Induration* dar; bei diesen Fällen stellte er eine muskuläre Hyperplasie im interstitiellen Muskelgewebe und in den Gefäßwänden fest. In den Fällen von *kurzdauernder Stauung* und *Atelektase* beobachtete LÉNART keine bemerkenswerten Tatsachen, ebenso in Fällen von *interstitieller Pneumonie*. Bei *Emphysem*fällen fand er in bestimmten Gesichtsfeldern muskuläre Hyperplasie, sowohl im interstitiellen Gewebe, wie auch in den Gefäßwänden.

In neuerer Zeit hat TEDESCHI (253), unter anderm, Fälle von chronischer *Bronchopneumonie*, von *Stauung*, von *Lungentuberkulose* untersucht und eine muskuläre Hyperplasie beschrieben. In einer Untersuchung über das Hyperplasievermögen der glatten Fasern beschreibt auch ARESU (221) Muskelhyperplasie bei einem Falle von ulceröser Lungentuberkulose mit chronischem Verlauf.

Einen besonderen Fall hatte vorher PEPERE (247) beschrieben. Es handelte sich um eine derartig starke Wucherung von glattem Muskelgewebe, daß der pathogenetische Mechanismus schwer feststellbar war. Der Autor konnte jedoch die enge Beziehung zwischen Muskelhyperplasie und chronischer Entzündung des Organs feststellen.

3. Neue Untersuchungen bei akuten Prozessen.

Auch bei *akuten Entzündungen* erfährt das glatte Muskelgewebe bedeutsame Veränderungen. Als erster hat sich BOCCOLARI-SEGOLINI (224) mit dieser Frage beschäftigt und Neubildung von Muskelgewebe in den broncho-pneumonischen Herden beschrieben. Eingehendere Untersuchungen zu diesem Problem hat TEDESCHI (253) gemacht. An vielen Fällen von *fibrinöser Pneumonie, Bronchopulmonitis, Lungenödem* und *Lungenstauung* konnte er eine sehr frühzeitig austretende Neubildung von glatten Muskelfasern feststellen. Und in der Tat fand er bei einigen Lobärpneumonien muskuläre Bündel, die ring- oder balkenförmig längs der Alveolenperipherie angeordnet waren, während bei anderen kein von der Norm abweichendes Bild zu beobachten war. Ein solcher Befund konnte sogar bei Fällen erhoben werden, die nur 8—15 Tage dauerten (sowohl bei pneumonischen als auch bei bronchopneumonischen Herden). Neuerdings bestätigt TEDESCHI (254) auf Grund einer Untersuchung von 35 Fällen die früher gemachten Beobachtungen. An späterer Stelle werden wir auf die Deutung dieser interessanten und konstant zu beobachtenden Erscheinungen zurückkehren.

4. Neue Untersuchungen bei Bronchiektasien.

ARESU (221) hat wohl als erster zwei Fälle von Bronchiektasie beschrieben, die eine starke Hyperplasie des glatten Muskelgewebes aufweisen. Ein dritter Fall wurde später von SAMEK (250) (mit ähnlichen Eigenschaften) beschrieben. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von BULLOWA und GOTTLIEB (226), LÉNART (237), MCPHEDRAN (243), REINBERG (248), die von einer Atrophie sprechen. Letztens ist eine systematische Untersuchung von SUPINO (252), einem Schüler von PEPERE, erschienen, der auf Grund von 5 Fällen mit Bronchiektasien zur Feststellung gelangt, daß Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskelfasern bei Bronchiektasie die Ausnahme bilden, während die Regel von einer Atrophie dieses Gewebes dargestellt ist.

5. Eigene Untersuchungen.

Eine systematische Untersuchungsreihe über die glatte Muskulatur der Lunge und deren Veränderungen habe ich 1933 veröffentlicht (241). Die Ergebnisse sollen hier etwas eingehender wiedergegeben werden, da sie einen besseren Überblick über die Frage liefern.

a) Degenerative und entzündliche Prozesse der glatten Muskelfasern.

In der Literatur finden wir nur spärliche Angaben über solche Veränderungen, weder bei Lungenmuskelgewebe, noch der glatten Muskulatur der anderen Organe überhaupt.

Die pathologischen Prozesse, die wir beobachtet haben, weichen nicht wesentlich von den Veränderungen ab, die für die gestreifte Muskulatur beschrieben sind.

Solche Veränderungen haben wir öfters feststellen können, einerseits bei Infektionskrankheiten, andererseits bei *akuten Entzündungen des Respirationsapparates*. Diese können in diffuser Weise das ganze Parenchym betreffen und mithin auf allen Schnitten beobachtet werden; sie können aber auch (was häufiger der Fall ist) nicht sehr ausgebreitet sein, doch bald auf größeren Zonen stark vorherrschend sein, bald wiederum nur ganz kleine Zonen befallen.

Mit einer gewissen Häufigkeit konnten wir *degenerative Prozesse der Kerne* feststellen. Ferner konnten wir *trübe Schwellung* der Fasern und manchmal Verschwinden der Längsstreifung feststellen.

All diese Veränderungen werden immer deutlicher in den Muskelschichten der Bronchioli beobachtet und können nur teilweise in den Alveolargängen verfolgt werden, da isolierte oder in kleinen Haufen angeordnete glatte Muskelfasern, die degenerativen Erscheinungen unterworfen sind, nur schwer feststellbar sind.

Häufig kommen *kleinzellige Infiltrationen* in den Alveolargängen und Infundibula zur Beobachtung, besonders bei den mit akuten Erscheinungen einhergehenden Formen. Diese, sowie Niederschläge von einem Fibrinreticulum, können öfters das Studium der muskulären Lungenstruktur beträchtlich erschweren.

Es kommen ferner zur Beobachtung amorphe Platten von hyaliner Substanz in den Wänden der Alveolargänge und respiratorischen Bronchioli. Oft waren sogar solche auf kleine Zonen des Parenchyms ausgebreitet, ein andermal hingegen nur auf die Wand.

b) Atrophische Prozesse der glatten Muskulatur.

Wir haben oft atrophische Prozesse der glatten Muskulatur gefunden; sie können einfach sein oder mit Sklerose vergesellschaftet.

Einfache Atrophie. Typische atrophische Prozesse konnten wir beim *senilen Emphysem*, in vielen Fällen von sog. *essentiellem Emphysem* und bei *kachektischen Kranken* feststellen.

Ist das Emphysem nur geringgradig, so sind die Infundibula und Alveolargänge nicht stark dilatiert, deren Wandung ist aber zart und verdünnt. Die „Knöpfe" der „Rosetten", die im Schnitte die Bündel der Wandung der Alveolargänge darstellen, sind kleiner als in der Norm und verändern oft ihre Form, indem sie sich abplatten und die Fortsetzung der Septa bilden.

Ist aber das Emphysem hochgradig, so beobachtet man eine beträchtliche Erweiterung der terminalen Bronchialverzweigungen und man sieht häufig auch die Bildung weiter Höhlungen, in welchen es schwer fällt, die Reste der ursprünglichen Topographie zu erkennen. Hier beobachtet man durchwegs vollständige Atrophie der Septa und unter dem allgemeinen Gewebsschwund stehen die glatten Muskelfasern an erster Stelle.

Wir haben Schwund von peripherischem, glattem Muskelgewebe nicht nur bei den Formen von tuberkulösem oder essentiellem Emphysem vermerken können, aber auch bei Formen von Emphysem und Bronchialasthma, wie wir dies an zwei Fällen nachweisen konnten. Bemerkenswert waren die Befunde bei einigen Emphysemfällen, bei welchen wir Inseln von Gewebe mit relativ gut

erhaltener und gut entwickelter glatter Muskulatur, die oft sogar vermehrt ist, beobachten konnten. Der gleiche Befund konnte auch bei Asthmatikern gemacht werden. Darin stimmen unsere Befunde mit jenen von LÉNART (237) überein. Daher können wir eine allgemeine Hypertrophie des Muskelgewebes beim Emphysem, eine Auffassung, wie sie von vielen Autoren (RINDFLEISCH u. a.) vertreten wurde, ausschließen, während wir wohl den emphysematösen Prozeß nicht nur mit einer Zerstörung der elastischen Elemente in Beziehung bringen können, sondern auch mit einer der muskulären Elemente und der Gitterfasern [ANTONIAZZI (219)].

Atrophie mit Sklerose vergesellschaftet. Solche Prozesse haben wir bei Fällen mit tuberkulöser Kachexie beobachtet, bei Lebercirrhose, bei alten Leuten mit Magenkrankheiten, bei Aortenlues. Bei all diesen beobachtet man einen mäßigen Grad von Emphysem mit atrophischer Sklerose der Alveolargänge und der Infundibula. Der Befund einer Sklerose ist schon bei der Betrachtung der „Knöpfe" zu erheben, sowohl in Longitudinal- als auch Transversalschnitten. Diese erscheinen zuerst gut erhalten, Struktureigentümlichkeit wie elektive Färbbarkeit lassen jedoch erkennen, daß sie ausschließlich von Bindegewebe gebildet sind und nur an vereinzelten Stellen einige Muskelzellen enthalten.

Wir haben auch einige Fälle mit sehr ausgeprägter Atrophie beobachtet, wobei die Interalveolarsepta mit dünnen Ausläufern von Bindegewebe in den seinerzeit von einem Alveolargang eingenommenen Raum endigten. In ähnlichen Fällen hat ANTONIAZZI (219) typische Veränderungen der Gitterfasern beschrieben, welche ebenfalls vom sklerotischen Prozeß befallen waren.

c) Hypertrophie- und Hyperplasievorgänge der glatten Lungenmuskulatur.

Einfache Hypertrophie der distalen Muskulatur. Wir haben Prozesse von einfacher Hypertrophie bei einer gewissen Zahl von Individuen beobachtet, die uns deswegen bedeutsam erscheinen, als es sich um ältere, dem Greisenalter sich nähernde Leute, handelte. Muskelhypertrophie konnten wir im besonderen bei Fällen mit *chronischer Myokarditis* und mit *Mitralfehlern* erheben.

Die Alveolargänge zeigen dann in Transversalschnitten charakteristische Rosettenform mit beträchtlich vergrößerten „Knöpfen". In diesen sieht man die Muskelbündel, welche beträchtlich und konstant an Dicke gewinnen (siehe Abb. 14 und 15). Auch Longitudinalschnitte zeigen diese Erscheinung, da auf diesen die Muskelbündel, die schief getroffen werden, vermehrt sind.

Einige Infundibula zeigen auch eine Zunahme der Muskulatur, besonders jene, die sich in der Nähe der Pleura befinden und sich nicht vollständig entwickeln konnten.

Hypertrophie der Muskulatur mit Bindegewebshyperplasie vergesellschaftet. Bei einigen Individuen mit beträchtlicher Verdickung der Muskelbündel konnten wir noch eine andere bedeutsame Tatsache erheben: dünne Bindegewebsschichten umgeben allseits die Muskelbündel, drängen sich auch in deren Inneres ein und trennen sie durch sehr zarte Septa voneinander ab (s. Abb. 14 und 15). An anderen Punkten sind die Bindegewebsbündel dicker, während die glatten Fasern an Zahl abnehmen.

Es entsteht nun die Frage, ob dies nicht einen Anfang von Sklerose der Alveolargänge darstellt, eine *Sklerose*, die sich in der Folgezeit entwickeln konnte und dann zu einer Muskelatrophie und Einziehung der Wand geführt hatte, wenn der Tod sich hinausgeschoben hatte.

Hyperplasie der parenchymalen Muskulatur. Da wir öfters viele Muskelbündel an anormalen Stellen antrafen, legten wir uns die Frage vor, ob es sich um echte Hyperplasie handeln könne, um so mehr, als wir sehr kräftige Muskelbündel kleine Höhlungen vom alveolaren Typus umgeben sahen.

Es kommen in der Tat manchmal echte *hyperplastische Prozesse* zum Vorschein, die an anormalen Stellen Muskelbündel zeigen. Diese nehmen durchwegs von der Alveolarwand ihren Ausgang oder auch von einem Bronchiolus respiratorius, um bald, entweder in einen anderen zu münden oder im interstitiellen Bindegewebe frei zu endigen; in solchen Fällen handelt es sich offenbar um Muskelhyperplasie, da glatte Muskelfasern normalerweise in den Alveolarsepta nicht angetroffen werden und die interstitiellen Fasern relativ selten gefunden werden.

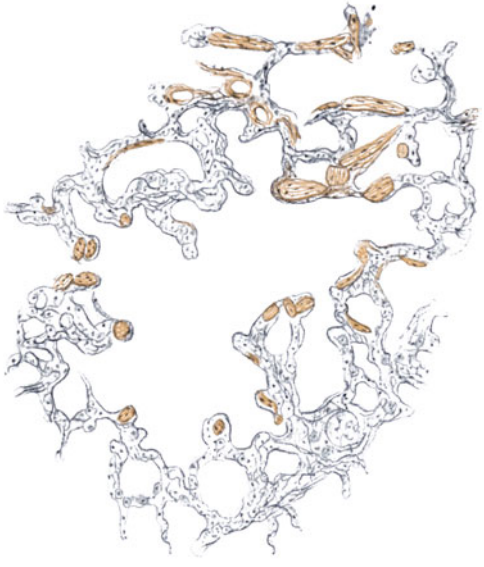


Abb. 14. Hypertrophie der Lungenmuskulatur bei einem Patienten mit chronischer Dyspnoe infolge Herzinsuffizienz.

Wir haben bei unseren Untersuchungen auch einige Fälle von *Bronchopneumonie* und *Lobärpneumonie* studiert, trotzdem diese Fälle eigentlich in diese Untersuchungsreihe nicht hineingehörten. In einigen bronchopneumonischen Herden konnten wir eine ausgesprochene Muskelhyperplasie feststellen, mit *Neubildung von perialveolären Muskelbündeln* (s. Abb. 16). Damit konnte ich die Beobachtungen von BOCCOLARI-SEGOLINI (224) und TEDESCHI (253, 254) bestätigen.

Bei schweren chronischen Krankheiten, die die Lungenstruktur vollständig umwandeln, ist der hyperplastische Prozeß ausgesprochener und deutlicher, und gewöhnlich mit Läsionen des Gefäßsystems oder der Bronchien vergesellschaftet.

Bei zwei pathologisch-anatomischen Formen haben wir einen solchen hyperplastischen Prozeß angetroffen. Dies sind: *Fälle mit Veränderungen der Lungengefäße*. Alle diese waren mit anderen Läsionen vergesellschaftet (des Herzens oder der Lunge selbst). Außer einer Verdickung der Gefäßwand infolge muskulärer und bindegewebiger Hypertrophie waren bei diesen eine Verdickung der Muskelbündel der Alveolargänge und der respiratorischen Bronchiolen zu beobachten; häufig jedoch auch Muskelbündel, welche die Gefäßwände mit den Alveolargängen verbinden. Manchmal läßt es sich nicht sicher sagen, ob diese Bündel dem Bronchial- oder dem Gefäßsystem zugeschrieben werden sollen oder als interstitielle Bündel von besonderer Art bezeichnet werden.

Fälle mit Bronchiektasien. Wir konnten zwei hierhergehörige Fälle studieren. Bei einem waren wohl hyperplastische Prozesse festzustellen; da jedoch gleichzeitig eine pulmonäre Arterosklerose bestand mit Bildung von großen cystischen Höhlungen, so ist dieser Befund nicht einwandfrei.

Beim zweiten dagegen war kein Zeichen von Muskelhyperplasie festzustellen; man konnte vielmehr von einer Atrophie im wahren Sinne des Wortes sprechen. Daraus geht hervor, daß der hyperplastische Prozeß wohl als Nebenbefund angetroffen werden kann, während auf Grund des zweiten Befundes die Hypothese von Supino und anderen Autoren über die Entstehung der Bronchiektasien neuerlich eine Bestätigung findet.

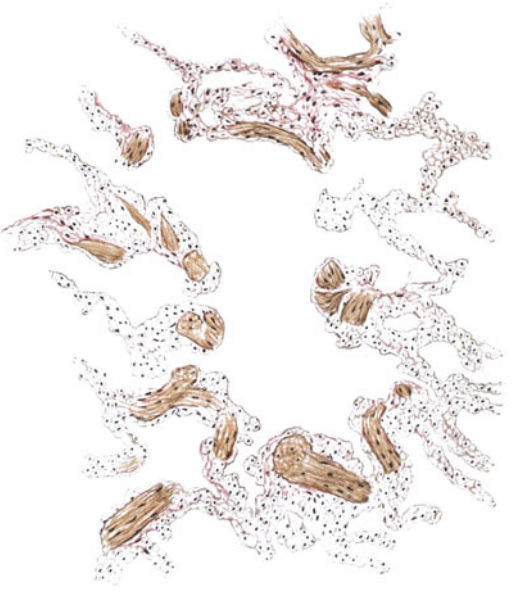


Abb. 15. Hypertrophie der Lungenmuskulatur bei chronischer Kardiopathie (starke Vergrößerung).

Hypertrophie und Hyperplasie der interstitiellen und subpleuralen Muskulatur. Hyperplastische interstitielle Prozesse wurden in Fällen von brauner Induration [Lénart (237)] und bei jenem so seltenen und eigentümlichen anatomischen Krankheitsprozeß, der *Muskelcirrhose* der Lunge, beschrieben.



Abb. 16. Hypertrophie und Hyperplasie der Lungenmuskulatur bei einem Patienten mit Pneumonie.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind folgende Feststellungen zu machen: Die im interstitiellen Gewebe sich befindlichen Muskelbündel und isolierten

glatten Fasern sprechen sowohl auf einen Anstieg der parenchymalen Muskulatur, wie auch der vasculären an; aus diesem Grunde haben wir uns die Frage vorgelegt, ob in Fällen von Hypertrophie der arteriellen und venösen Muskulatur des kleinen Kreislaufes (z. B. bei Mitralfehler) die interstitiellen Muskelbündel, die oft in den kleinen Lymphgefäßwandungen beobachtet werden, nicht auf diese Kreislaufbedingungen reagieren und durch diese Veränderungen zunehmen. Auch bei Fällen von initialer Arteriosklerose der Lungengefäße macht man die Beobachtung von vermehrten glatten Fasern des Interstitialgewebes, höchstwahrscheinlich infolge eines ähnlichen Mechanismus. Ferner kann, wie oben erwähnt, sowohl die Parenchym- als auch Gefäßmuskulatur vermehrt sein. Bei einigen Fällen ist in der Tat auf das Vorhandensein einer Vermehrung der interstitiellen Muskelfasern zu schließen und in anderen auf einen geringen Anstieg der glatten subpleuralen Muskulatur, entweder mit Hypertrophie der die subpleuralen Lymphräume umgebenden Fasern vergesellschaftet, oder auch ganz autonom auftretend.

6. Bronchialasthma.

Die Anatomie des Bronchialasthmas verdient gesondert besprochen zu werden, da diese Form ein großes Interesse besitzt und da sie oft mit vielen anderen Krankheitserscheinungen vergesellschaftet ist. Die Anatomie dieser Form ist jedoch nur auf geringem Material aufgebaut, von welchem ein großer Teil nicht in Betracht gezogen werden kann, da die beschriebenen Fälle zweifelhafter Natur waren. Es handelte sich in diesen um komplexe Dyspnoeformen, bei welchen Herz- oder Nierenstörungen ebenfalls vorhanden waren und oft die histologischen Untersuchungen nicht vollständig und einwandfrei durchgeführt wurden. Es bleiben mithin die 3 Fälle von MARCHAND (244, 245), 9 Fälle von anderen Autoren (von 1886 bis 1925 — LEYDEN [1Fall], BERKART [1], FRÄNKEL [1], JEZIERSKI [2], ELLIS [1], MOENCKEBERG [1], HEIZER [1], TICHMENEFF [1]), die von HUBER und KOESSLER (233), die 6 weitere hinzufügen, angeführt werden. Ferner wurden 3 Fälle von TSUJI (256), 1 Fall von FISHER, MURRAY und BECK (229), 2 Fälle von STEINBERG (251), endlich 1 Fall von ANTONIAZZI (218), 1 Fall von LUISADA (242) und 1 Fall von CORRADINI und PEGORARO (357) angeführt.

Kurz zusammengefaßt ergeben sich folgende Läsionen:

Läsionen der Mucosa und Submucosa, die in einer Hypertrophie der verschiedenen Schichten und ganz besonders der Drüsen bestehen, die ein beträchtliches Volumen annehmen können (beim trockenen Asthma hingegen findet man regelmäßig eine glanduläre Atrophie). Ferner findet man Desquamation des Epithels, mit Lumenverschluß der feinsten Bronchialverzweigungen, Infiltration der Mucosa und Submucosa durch eosinophile Zellen; eine Ausnahme davon kommt nur selten vor (z. B. im Falle LUISADAS).

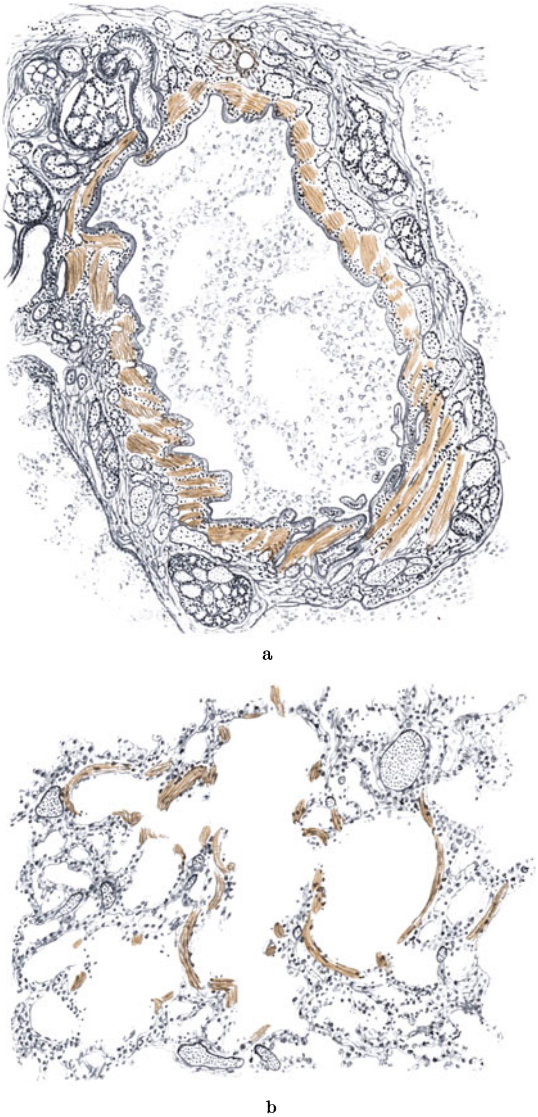
Veränderungen der glatten Muskulatur. Hypertrophie ist von MOENCKEBERG (246) und TICHMENEFF (255) in ihren zwei Fällen angegeben worden, von MARCHAND (245) in 1 von 3 Fällen, von HUBER und KOESSLER in 5 von 6, von TSUJI in seinen 3 Fällen (256) und schließlich von LUISADA (242) und von CORRADINI und PEGORARO (357) in ihren Fällen. Die besondere Bedeutung dieses Befundes soll an meiner Beobachtung eingehender betont werden.

In den großen und mittleren Bronchien beobachtet man eine beträchtliche Verdickung der Tunica muscularis; die Muskelbündel haben zum Teil normalen Verlauf, zum Teil nehmen sie einen ausgesprochen schiefen Verlauf, zum Teil wiederum einen zirkulären.

Das Muskelgewebe, das schon in den Bronchien vom Kaliber 1—5 mm ausgesprochen ist, nimmt eine beträchtliche Entwicklung in jenen von 0,5 bis 1,0 mm, wo sehr ausgesprochene hyperplastische und hypertrophische Prozesse festzustellen sind und die Dicke 5—8mal die normale Dicke beträgt (s. Abb. 17a und b).

Aus der umstehenden Tabelle sind die normalen Daten und die der Fälle von HUBER und KOESSLER und meines Falles abzulesen.

Hinsichtlich der eigentlichen Parenchymmuskulatur ist folgendes zu sagen: Die Muskulatur der respiratorischen Bronchiolen ist in den Zonen von starkem Emphysem schwach ausgebildet (infolge einer atrophischen Sklerose), in den anderen ist sie normal ausgebildet oder sogar hypertrophisch. Die Alveolargänge und Infundibula zeigen ein ähnliches Verhalten und werden je nach dem Schicksal der Alveolen sklerotisch, normal, ja sogar hypertrophisch sein. Außer diesen Veränderungen findet man bei den Asthmatikern Prozesse von interstitieller Pneumonie, Dilatation des Gefäßnetzes, Emphysem, chronische Bronchitis, chronische interstitielle Pneumonie, manchmal tuberkulöse Prozesse älteren Datums, welche alle mehr Folgeerscheinungen und vergesellschaftete Prozesse, als zur Krankheit gehörige Läsionen, darstellen.



a

b

Abb. 17a und b. Hypertrophie der glatten Muskulatur der Bronchien und der Lunge bei einem Fall von Asthma bronchiale. a Bronchiolus; b Alveolargang. (Nach LUISADA: Clin. med. ital.)

Es soll aber hervorgehoben werden, daß nach TSUJI (217) die Gefäßdilatation ein Phänomen von der größten Bedeutung sei und für die Dyspnoe verantwortlich zu machen ist.

Äußerer Durchmesser mm	Wanddicke			Dicke der Muskelbündel		
	Normal mm	Fälle HUBER u. KOESSLER mm	Fall LUISADA mm	Normal mm	Fälle HUBER u. KOESSLER mm	Fall LUISADA mm
8	ungefähr 1	ungefähr 2	1,7—2,2	0,10	0,20	0,15—0,30
5	1	1,6	1,13	0,08	0,20	0,22—0,30
1	0,3	0,3	0,22—0,44	0,02	0,03	0,16—0,20
0,3	0,05	0,05—0,08	0,08	0,010	0,020	0,030

Besonders sei auf den Fall von FISCHER, MURRAY und BECK (229) hingewiesen, bei welchem der Tod im Anfall erfolgte; dort bestand ein mäßiger bilateraler Pneumothorax und hatte die glatte Muskulatur zu einer derartigen Lungenstarre geführt, daß die Lungen auch nicht nach Eröffnung des Brustkorbes zusammenfielen.

Die Deutung dieser Tatsachen ist auf Grund der histologisch-anatomischen Befunde allein nicht möglich, wenngleich diese eine treffliche Stütze für die Deutung bieten.

Sowohl ARESU (221) als auch TEDESCHI (254), HUBER und KOESSLER (233) sowie LUISADA (241) interpretieren die Muskelhypertrophie als Folge einer Vermehrung der muskulären Lungenfunktion; PEPERE (247), dem sich ARESU und TEDESCHI anschließen, schreibt dem Entzündungsmoment große Bedeutung zu, als Reiz auf die Muskelfasern, die mit Hypertrophie und Hyperplasie reagieren. All diese Fragen werden jedoch im folgenden Abschnitt (Abschn. VII) eingehend besprochen werden, der alle anatomischen und funktionellen Ursachen der Störungen der Lungendynamik beim Menschen behandelt.

VII. Menschliche Pathologie.

Von den verschiedenen Atemveränderungen haben einige sehr enge Beziehungen zur Lungendynamik und häufig sind es gerade Störungen dieser, die dem respiratorischen Syndrom das Gepräge geben. Unter den verschiedenen Atemstörungen läßt sich folgende Einteilung treffen: 1. Störungen der respiratorischen Frequenz. 2. Veränderungen der Form und Intensität der respiratorischen Atemzüge. 3. Veränderungen des Atemtypus. 4. Respiratorische Arrhythmien. 5. Kombinierte Störungen.

Schon ein einfacher Versuch lehrt, daß die *Frequenzänderungen* und die *respiratorischen Arrhythmien* Folge einer funktionellen Störung der nervösen Atemzentren sind. Wenn daneben auch eine Störung der Innervation der Lunge vorhanden ist, so macht sich diese erst in zweiter Linie geltend. Die *Veränderungen des Atemtypus* sind meistens Folgeerscheinungen von Lähmung einiger Atemmuskel oder von Läsionen zentraler Natur, oder sie sind schließlich Folgeerscheinungen von groben Veränderungen der respiratorischen Mechanik durch Flüssigkeitserguß, Tumoren usw. und gehen mit schweren Veränderungen des Pleuradruckes einher. Deswegen sind auch in diesem Fall die Veränderungen der Lungendynamik sekundärer Natur und bilden trotz ihrer erwähnenswerten Bedeutung nicht die Grundlage des Syndroms.

Viele *Veränderungen der Form und Stärke der Atmung*, einfache oder mit Veränderungen des Rhythmus und Typus vergesellschaftete, sind eng an schwere Störungen der Lungendynamik vom akzessionalen oder permanenten Typus gebunden. Sie sind mithin die eigentlichen Dyspnoeformen (oder Kurzatmigkeiten), d. i. Störungen, bei welchen die gesamte Atemmechanik mehr oder

weniger verändert wird. Auch hier werden die nervösen Zentren häufig Veränderungen erleiden durch Kompensation bzw. kollaterale Störung. Hervorzuheben ist mithin, daß bei den Dyspnoen die Lungendynamik stets verändert ist und daß manchmal die *wesentliche Veränderung in einer Störung dieser besteht.*

Häufig sind jedoch auch Entzündungs- und Degenerationsprozesse des Lungenparenchyms Ursache von Atemstörungen, die sich nur schwer von den anderen Dyspnoeformen unterscheiden lassen.

Die Unsicherheit, in der wir uns häufig angesichts dieser Syndrome finden, die pathogenetisch noch nicht vollkommen geklärt sind (auch nicht durch die neueren Erkenntnisse über die Lungendynamik, die noch ein abschließendes Urteil erwarten, sowie die Umstellung infolge dieser Ansichten, zu der die pathologisch-anatomischen Veränderungen der verschiedenen Krankheitserscheinungen geführt haben) legen nahe, die Einteilung nicht auf die Störungen der Lungendynamik zu stützen, sondern auf die bekanntere und übliche Klassifikation vom pathologischen Standpunkt aus.

Für jede Form werden wir also gesondert die funktionellen Störungen, die anatomischen Veränderungen, die Variationen der Lungendynamik zu besprechen haben und sie zu erklären versuchen, d. h. ob sie von physikalischen oder biologischen Ursachen abhängen, oder ob sie nicht anders als Sekundärerscheinungen einer veränderten Funktion der gestreiften Muskulatur sind, von welcher zum großen Teil die Atemdynamik abhängt.

1. Die Bronchitiden.

Bei den Bronchitiden kann das klinische Bild sehr wechselreich sein. Manchmal überwiegt die Schwellung der Schleimhaut, andere Male die Verstopfung kleiner Lungenbezirke. Häufig wird eine Brustkorberweiterung und ein Anstieg der respiratorischen Tätigkeit beobachtet, während in Wirklichkeit der Sauerstoff schlecht ausgenützt wird.

Die semiologischen Erscheinungen, die die entzündlichen Erscheinungen der Bronchialwand begleiten, stützen sich hauptsächlich auf den bekannten Auskultationsbefund eines verschärften Atemgeräusches mit etwas verlängertem Exspirium, Pfeifen und Giemen, die vorwiegend exspiratorische sind. Bleibt der Prozeß auf die großen Bronchialäste beschränkt, so können wir pathologisch-histologisch einerseits, semiologisch und bronchoskopisch andererseits die funktionellen und anatomischen Störungen sehr gut verfolgen.

Die Hyperämie der Mucosa und Submucosa und deren Infiltration bewirken aller Wahrscheinlichkeit nach eine lokale Erregung der Parietalganglien und verändern die Bronchialfunktion an den betroffenen Stellen; und in der Tat geraten die Bronchien in einen hypertonischen Zustand (daher die verschärften Atemgeräusche), sie kontrahieren sich langsamer als normalerweise und häufig auch stärker. Davon rühren wohl die akustischen Erscheinungen her (Pfeiffen, Giemen), die im Exspirium deutlicher sind, was meines Erachtens mit der normalerweise schon stärkeren Anteilnahme der Bronchien an der Exspirationsphase zusammenhängt. Die Rasselgeräusche stehen hingegen vielmehr in Beziehung zur Qualität, Sitz und Natur des Sekrets, wenngleich auch dann die Tätigkeit der Bronchialwand die Weiterbeförderung des Exsudats wesentlich beeinflußt. Wir wissen noch nicht, was der semiologische Ausdruck der peristaltischen Kontraktionen ist, denen gemeinsam mit den Flimmerepithelbewegungen die Beförderung der katarrhalischen Ansammlungen an die oberen Luftwege zukommt und wo sie den Husten provozieren. Es liegt aber nahe, einen solchen Ausdruck zu postulieren.

Führt man bei der chronischen Bronchitis Lipiodol in den Bronchialbaum ein, so sieht man, daß die Entleerungszeit manchmal normal ist, aber oft bis um 60% erhöht ist [JACOBÄUS, SELANDER und WESTERMARK (294)], was für eine unzureichende Peristaltik, vielleicht von der Hypertonie her, spricht. Nach WITTKOWER und PETOW (349) beobachtet man gewöhnlich eine Verlängerung der Exspiration; während das Morphium nur eine subjektive Erleichterung zeigt, gibt das Atropin eine subjektive und objektive Verbesserung, was für eine Veränderung der Lungendynamik spricht, die von einer veränderten Funktion der Bronchialmuskulatur bedingt ist. Wiederholte Untersuchungen der auskultatorischen Befunde bei Bronchitiden hatten mir gezeigt, daß nach Adrenalin subcutan die Atmung leichter wird und daß sie nicht mehr so scharf ist, daß Pfeifen und Giemen seltener werden und manchmal sogar verschwinden.

Viel schwieriger ist die Frage bei der *Bronchiolitis*, da der Entzündungsprozeß in den kleinen Bronchialwegen sich abspielt, wo der Effekt der Muskeltätigkeit noch stärker ist, da der Durchschnitt der Gänge viel kleiner ist.

Auch hier ist höchstwahrscheinlich eine vorwiegende lokale Aktion auf die Wandganglien anzunehmen; daß auch eine Veränderung der Lungendynamik bestehen muß, weist das verlängerte Exspirium hin. Die Beförderung des Exsudates wird auch hier von aufwärtstreibenden und peristaltartigen Kontraktionen geleistet, vielleicht sogar von einer Verstärkung der normalen exspiratorischen Kontraktion. In den Fällen, wo ein gewisser Grad von Hypertonie der respiratorischen Bronchien besteht, welche zu einem erhöhten Druck der Alveolarluft führt, wird der Perkussionsschall höher sein und tympanitisch klingen.

2. Bronchopneumonien — Lungenatelektase.

Bei den Bronchopneumonien beobachtet man durchwegs Zonen von *Entzündung* und solche von *Atelektase* [BANTI (262)]. Letztere werden gewöhnlich später auch von Entzündungserscheinungen befallen. Zieht man ferner in Betracht, daß bei diesen Formen die Entzündung distalwärts vorschreitet, so liegt es nahe, anzunehmen, daß in der Atelektase eine Vorbereitungsphase zu erblicken sei, damit ein Fortschreiten der Entzündung bis in die Alveolen ermöglicht sei. Von vielen Seiten war schon öfters der Gedanke nahegelegt worden, daß die Atelektase ein *aktiver Retraktionsprozeß* sei; unter den neueren Autoren sei nur auf die zusammenfassenden Arbeiten VIOLAS (343, 344) hingewiesen. Es ergibt sich mithin die Notwendigkeit, alle Formen von *Atelektase* eingehend zu besprechen.

Atelektase kann man an verschiedenen Stellen und unter verschiedenen Bedingungen beobachten: ich erinnere nur an die *basale Atelektase* der bettlägerigen Patienten, die an Sitz, Ausdehnung und Dauer sehr variabel ist; die *retrokardiale Atelektase* und die *kontralateralen-symetrischen* von VIOLA (344) bei der trockenen Perikarditis, die *apikalen und perihilaren Atelektasen* HOFBAUERS bei Kranken, die durch den Mund atmen; schließlich den *massiven Kollaps* oder *lobäre Atelektase*, auf die wir noch später zurückkommen werden.

Alle diese Atelektaseformen können nicht mehr, wie bisher, durch Luftresorption, infolge Lahmlegung der gestreiften Muskulatur des Atemapparates, erklärt werden, da bei ihnen die Bronchien nicht verstopft sind und unter solchen Bedingungen die Lahmlegung der gestreiften Muskeln nicht genügt, die Atelektase zu bewirken, wie dies ELLIOTT und DINGLEY (281) bewiesen haben. Untersuchungen von FRIEDENTHAL (283) haben ferner

ergeben, daß bei der Luftresorption eine Erschlaffung der Alveolen nicht statthat, wenn nicht gewisse aktive Faktoren mit eingreifen. Das beweist, daß die partielle Atelektase eine autonome Erscheinung und dem massiven Kollaps sehr ähnlich sei, für welchen ebenfalls, wie oben schon erwähnt, diese Annahme gemacht werden muß. In diesem Sinne haben sich VIOLA (344) und seine Schüler [BENEDETTI (266) und SCHIASSI (329)] ausgesprochen.

Die akute lobäre Atelektase (massiver Lungenkollaps) unterscheidet sich von den lobulären Atelektasen durch die größere Ausdehnung des Prozesses und die imposanteren klinischen Erscheinungen, mit denen sie einherzugehen pflegen. Die Pathogenese dieser beiden Formen aber kann, entgegen der Auffassung einiger Autoren, nicht als wesentlich verschieden betrachtet werden.

Beim akuten massiven Kollaps beobachtet man plötzlich auftretende Dyspnoe, Schmerz in der Brustgegend, Beklemmungsgefühl, manchmal Cyanose, oft auch Husten und Fieber.

Objektiv beobachtet man Retraktion einer großen Zone des Brustkorbes mit einem Höhertreten und häufiger Einschränkung der Beweglichkeit der Hämidiafragmas und mit einer Verschiebung des Mediastinums. Am häufigsten ist es der untere Lobus, der kollabiert. Verschiedene Symptome, wie Fieber, große Sekretmengen, Blutspuren u. a., werden gegenwärtig von vielen Autoren mit einer nachfolgenden lobären Bronchopneumonie im atelektasischen Herd, statt mit der Atelektase selbst, in Zusammenhang gebracht [ELLIOTT und DINGLEY (281), PASTEUR (319), BRADFORD (268), BRISCOE (270), SCHIASSI (329) BENEDETTI (266), GHERARDINI (287)].

Am häufigsten unter den verschiedenen massiven Kollapsformen ist wohl die, welche man nach operativen Eingriffen am Abdomen, besonders die oberen Gegenden dieses, beobachtet. Diese Eingriffe, die zu massiven Kollaps führen, setzen häufig auch die postoperativen Bronchopneumonien; diese und andere Tatsachen haben den Gedanken nahe gelegt, eine gemeinsame prädisponierende Ursache für beide Formen anzunehmen.

Die Theorien, die den Kollaps erklären, lassen sich auf zwei Grundmechanismen zurückführen; die einen nehmen eine mechanische oder funktionelle Verstopfung an, die anderen einen aktiven Kollaps.

ELLIOTT und DINGLEY (281) und JACKSON und LEE (293) nehmen eine *durch Exsudat oder Gerinnsel bewirkte mechanische Okklusion* an. Dieses Vorkommnis ist jedoch wenig wahrscheinlich oder nur auf sehr seltene Fälle einzuschränken, da der Kollaps der nachfolgenden Bronchitis präexistiert, während andere Argumente, wie die Lokalisation der Atelektase [SCHIASSI (329)], viele klinischen Beobachtungen [BENEDETTI (266)] und der bronchoskopische Befund, der eine vollkommene Durchgängigkeit der Bronchien zeigt (SANTEs Fälle (324)], dafür zu sprechen scheinen.

Die Hypothese einer *Okklusion der Bronchien oder Bronchiolen durch Bronchialspasmus* ist von vielen Autoren vertreten worden. Unter diesen haben PERRIER und SALOZ (320) diese Tatsache als Folge einer Neuritis des Vagus bezeichnet, andere denken an einen Reflex, REGAN (321) an Störungen des Vaguszentrums. Schließlich hat SCOTT (330) an einem *funktionellen Verschluß der Bronchien durch intensive Vasodilatation* in der Bronchialschleimhaut gedacht, vielleicht mit nachfolgendem Ödem der Wand. Diese Hypothese wird aber von den meisten Autoren abgelehnt, da man als Folge einer starken Kongestion der Bronchiolen eher ein Lungenödem als eine Atelektase beobachten müßte.

Die zweite Hauptinterpretation stützt sich auf die Hypothese eines *aktiven Lungenkollapses*; da die Ventilation durch einen Mechanismus, den wir bald

näher besprechen werden, unterdrückt ist, würde die Luft durch eine aktive Retraktion aus den durchgängigen Luftwegen entweichen. Die behinderte Ventilation könnte von einer Paralyse der Atemmuskel herrühren, von einer durch den Schmerz bewirkten und reflexen Behinderung, oder sie könnte einfach eine Folge der vom Kranken eingenommenen Lage sein; alle diese Gründe können jedoch einer scharfen Kritik nicht standhalten und verdienen höchstens den Wert von prädisponierenden Elementen. PASTEUR (319) hatte als erster angenommen, daß, sobald die Kräfte, die die Lunge in rhythmischer Weise zu dilatieren trachten, ausgeschaltet werden, eine antagonistische Kraft sich einstelle, die den Inhalt austreiben kann. Später haben auch andere Autoren eine retraktile in der Lunge gelegene Kraft angenommen (retraktile Kraft nach SKODA, retraktile Vitalkraft nach TRAUBE, elastischer Lungentonus nach VIOLA, dynamisch-elastischer Tonus nach PARODI usw.), immer wurde dabei aber angenommen, daß der *retraktile Tonus* Ausdruck der elastischen Lungenkräfte sei, die mehr oder weniger von Bedingungen, die die Autoren nicht genau angeben konnten, verändert werden können.

Nach den neueren Untersuchungen der Anatomie und Physiologie der Lunge haben andere Autoren [MORRISON (315), OSELLADORE und LUISADA (318), MATAS (310)] jedoch ein Eingreifen von einer aktiven tonischen Kontraktion der glatten bronchopulmonären Muskulatur nahegelegt[1].

Nach dem heutigen Stand der Dinge sind diese Tatsachen folgendermaßen aufzufassen: Die häufigste Komplikation nach den chirurgischen Eingriffen ist die Bronchopneumonie; diese tritt überhaupt bei jenen Individuen auf, die einen Eingriff in der subdiaphragmatischen Gegend durchgemacht haben, besonders wenn dieser unter Äther- oder Chloroformnarkose ausgeführt worden war. Der Bronchopneumonie, die eine diszendente Form ist, geht fast immer eine mehr oder weniger ausgedehnte Atelektase voran, die sozusagen vorbereitend wirkt. Diese Atelektase stellt sich deswegen ein, weil einerseits die vom Patienten eingenommene Lage und die reflexogene Hemmung die Tätigkeit der gestreiften Muskeln verlangsamen, und weil andererseits die Äthernarkose und die abdominopulmonären Reflexe die Lungenventilation, die von der aktiven Lungendynamik bewirkt wird, beeinträchtigen [OSELLADORE und LUISADA (318)] und weil schließlich in dieser Zone, in welcher sich die inneren und äußeren Atemkräfte in Ruhe setzen, drei Kräfte eingreifen: der elastische Tonus, die von der Oberflächenspannung des Alveolus herrührende Retraktion und der Tonus der glatten Fasern, um die Austreibung der Luft von den Alveolen in die durchgängigen Bronchialwege zu verursachen[1]. Diesen statischen und dynamischen, physikalischen und biologischen Faktoren gesellen sich noch die Kongestion der Schleimhaut, die von der Wirkung der eingeatmeten Narkotica und von reflexen und direkten Reizen begünstigt wird, hinzu die Leichtigkeit,

[1] Es erscheint an dieser Stelle angebracht, auf die komplexe Literatur, die über die sog. „Vaguspneumonie" vorhanden ist, von TRAUBE (358) bis jüngstens zu REINHARDT (354) hinzuweisen. Näher kann darauf infolge Raummangel nicht eingegangen werden. Ich erinnere nur, daß nach REINHARDT nach Durchschneidung der Vagi eine Reihe von Veränderungen des Lungenkreislaufes und der Lungendynamik statthaben, die zum Teil vom Verlust der normalen Innervation der Gefäß- und Bronchialmuskulatur abhängen, zum Teil von den durch äußere Körper bedingten Reize. Zur endgültigen Lösung der Frage über die Pathogenese der Lungenatelektase und der Bronchopneumonie ist deswegen auf diese Untersuchungen besonders hinzuweisen.

mit der ein nachfolgendes *Heruntersteigen* von *Keimen* längs der Bronchialwege bis zum Alveolus und das Auftreten einer postoperativen Bronchopneumonie leicht ersichtlich ist.

Als praktische Folgerungen dieser Betrachtungen sind hier unter anderem die günstigen Resultate aus der chirurgischen Klinik zu Padua (S. Oselladore und Luisada) zu erwähnen, in welcher ein beträchtliches Absinken des Prozentsatzes von postoperativen Bronchopneumonien nach Eingriffen an der oberen Abdomengegend beobachtet wurde, als die Äthernarkose mittels Inhalation, durch die rectale Anwendung dieses Mittels (Olivenöllösung) ersetzt wurde, trotzdem die gleiche Indikation gegeben war, die Operation durch den gleichen Operateur ausgeführt und dasselbe Narkoticum angewandt wurde. Diese Ergebnisse finden in den experimentellen Untersuchungen von Oselladore und Luisada (318) eine weitere Stütze, da nach diesen Autoren Äther auf rectalem Wege eine beträchtliche Reizung der Lungenkontraktilität bewirkt, also eine entgegengesetzte Wirkung als der eingeatmete Äther ausübt.

Obige Feststellungen finden auch auf die lobäre Atelektase Anwendung, bei der die besondere Schwere des operatorischen Eingriffes, lokale Bedingungen und eine besondere reflexe Empfindlichkeit des Patienten, für die Ausbreitung des Kollapses bis er den lobären Typus annimmt, verantwortlich gemacht werden können.

Nicht sehr verschieden ist die Interpretation der anderen massiven Kollapsformen, z. B. bei einem Pleuraerguß oder akuten oder chronischen Lungenentzündungen, alles Formen, bei denen die Wirkung eines Narkoticums ausgeschlossen wird, bei welchen aber das Vorhandensein von direkten Reizen auf Pleura oder Lunge und von nervösen pleuropulmonalen und pneumopulmonalen Reflexen wahrscheinlich ist. Es ist ferner darauf hinzuweisen, daß bei Ergüssen, der von der Flüssigkeit ausgeübte hydrostatische Druck einen weiteren prädisponierenden mechanischen Faktor für das Auftreten eines Kollapses bildet.

Was die gewöhnlichen Bronchopneumonien und die kleinen Zonen von Atelektase betrifft, die jene Umstände regelmäßig begleiten, so bin ich der Meinung, daß die Retraktion dadurch zustande kommt, weil vom Entzündungsherd Reize ausgehen, die die rhythmische Aktivität einer großen Lungenzone beeinträchtigen. Daher kommt es auch, daß diese oder jene Zone ausschließlich den Kräften unterworfen ist, die mit besonderer Intensität das Lungenparenchym zu retrahieren trachten würden. Unter anderem ist an häufige Hustenstöße und den sie begleitenden exspiratorischen Anstrengungen zu denken.

Andererseits kommt in den atelektatischen Zonen eine Hyperämie und Kongestion leichter zustande (die ebenfalls als reflexe betrachtet werden kann) und es genügen schon geringe Mengen von Katarrh in den Bronchiolen, um die von der Oberflächenspannung des Alveolus dargestellte Kraft zu verringern (v. Neergard (316)], was zu der entgegengesetzten Bewegung, also einer Wiederausdehnung der betroffenen Zone führen kann. Tritt dann im Alveolus selbst Exsudat auf, so übt die Oberflächenspannung nicht mehr ihre Wirkung aus, so daß es zu einer maximalen Dehnung der betroffenen Zone kommen kann. Denkt man an das häufige Befallensein der glatten Parenchymfasern durch akute Entzündung (Luisada) und das wahrscheinliche Auftreten von die Lungendynamik beeinträchtigenden Reflexen, kann man leicht sich ein Bild über die Starre, die diese Zonen erlangen, machen.

Zusammenfassend denken wir, daß die *lobäre* und *lobuläre Atelektase* von einer Retraktion (physikalischer Natur) und tonischer Kontraktion (biologischer Natur) bedingt sind, sobald sich in einer bestimmten Zone die Folgen einer geringen Ventilation bemerkbar machen. Zur Bildung dieser Form tragen

sowohl die Reflexe (die kurzen und langen) wesentlich bei (die beeinträchtigend auf die normalen respiratorischen Kontraktionen und Dilatationen der glatten Fasern wirken und wichtige Kreislaufstörungen verursachen), als auch die eventuellen Läsionen (toxischer oder entzündlicher Natur) der glatten Fasern selbst.

Auf den Boden der Atelektase, die den günstigen Boden abgibt, entwickelt sich dann leicht die bronchopulmonäre Entzündung, entweder vom lobulären oder vom lobären Typus, je nach der Ausdehnung, die die atelektatische Zone nimmt.

Der Effekt der Entzündung und die Folge der funktionellen Störung auf die glatte Muskulatur kann nur teilweise veranschaulicht gemacht werden. Nach den Untersuchungen von TEDESCHI (338) tritt schon einige Tage nach Beginn einer akuten Lungenentzündung eine muskuläre Hyperplasie auf, mit Neubildung von perialveolären Muskelbündeln. Es ist wahrscheinlich, daß diese Hyperplasie ein kompensatorisches Moment darstellt und den Wiederbeginn der respiratorischen Funktion des betroffenen Teiles begünstigt. Das könnte auch durch die Beobachtung bestätigt werden, daß bei der Bronchopneumonie die Exspiration dikrot aussieht [LESNÉ und BINET, zit. nach BINET (350)].

3. Lungenemphysem.

Die Frage über das Lungenemphysem gehört zu den umstrittensten, sei es hinsichtlich der Histologie, wie der funktionellen Veränderungen, die an diese Form geknüpft sind, sei es schließlich wegen der Pathogenese.

Vom rein klinischen Standpunkt ist das Emphysem charakterisiert durch einen Anstieg des Brustvolumens, Verminderung der Atemschwankungen, Verschiebung der Lungenränder nach unten, der oberflächlichen Atmung und einer geringen Verlängerung des Exspiriums.

Nach Untersuchungen von STÄHELIN und SCHÜTZE (332) ist das Exspirium bei Emphysematikern nicht verlängert, da die Kurven als mittleres Verhältnis von Inspirium zum Exspirium 100 : 120 ergeben, was innerhalb der normalen Grenze gelegen ist. Weitere Untersuchungen von ENGLMANN, THIEL und QUEDNAU [zit. nach BRUNS und HERBST (271)] haben aber der ersten Auffassung von HOFBAUER (289) recht gegeben und zur Schlußfolgerung geführt, daß ein beschleunigtes Inspirium und ein verlängertes Exspirium mit raschem Anstieg und sehr langsamen Abfall vorhanden sein muß.

Spirometrische Untersuchungen von STÄHELIN und SCHÜTZE (332) haben ferner gezeigt, daß sie durchschnittlich 10,1 Liter in der Minute atmen, was die normale Zahl von 7,2 Liter beträchtlich überschreitet.

Nach BRUNS und HERBST (271) [die auf die Untersuchungen von BITTORF und FORSCHBACH, von SIEBECK, LUNDSGAARD und SCHIERBECK und von KNIPPING, LEWIS und MONCRIEFF hinweisen) findet man beim Emphysem eine Vermehrung der Residualluft und eine Verminderung der Reserveluft. Die mittlere Kapazität ist daher größer als in der Norm, die mittlere Stellung höher; es nimmt nicht nur die Reserveluft, sondern auch die Komplementärluft ab. Es verringert sich folglich die Vitalkapazität, was das Gasgemisch der Lunge verschlechtert (BRUNS, SIEBECK).

Dazu ist jedoch folgendes zu sagen: Das eben beschriebene Bild stellt in der Tat dasjenige einer Lungendehnung dar; eine eingehende und längere Beobachtung solcher Fälle ergibt jedoch nicht selten, daß eine entsprechende Therapie oft teilweise den klinischen Zustand verändern und die Respiration verbessern vermag; macht man außerdem einen Vergleich zwischen diesen Patienten „intra vitam" und der anatomischen Beschaffenheit der Lunge „post mortem", so sieht man oft, daß die typischen histologischen Zeichen dieses Krankheits-

bildes fehlen oder sehr gering sind [STORM VAN LEEUWEN (335), LUISADA (305)], was in der Tat zeigt, daß der klinische Begriff des Emphysems und der anatomische etwas verschieden sind. Dies erfordert natürlich eine Durchsicht der Frage über die Pathogenese des Emphysems und es ist zu erwägen, ob es wirklich verschiedene Kategorien von Emphysem gibt.

Die klassische Einteilung hatte drei Hauptformen von Emphysem unterschieden: *das senile, das essentielle und das entzündliche Emphysem*, ferner andere Nebenformen von untergeordneter Bedeutung. In Wirklichkeit jedoch haben neuere histologische Untersuchungen keine Grundunterschiede, die eine so scharfe Abgrenzung rechtfertigen sollen, finden können.

Beim *senilen Emphysem* findet man atrophische Erscheinungen: Zarte und unterbrochene Alveolarsepta, totale Reduktion der die Lunge zusammensetzenden Elemente, d. i. Reduktion der elastischen Fasern, Zartheit der Gitterfasern [ANTONIAZZI (258)], Atrophie und Schwund der glatten Muskelfasern [LUISADA (305)]. Die einzige Tatsache, wodurch sich diese Form von anderen unterscheidet, ist, daß ihr keine Volumszunahme des Organs noch eine beträchtliche Dilatation des Brustkorbes entspricht.

Bei den anderen Emphysemformen sind die Alveolen ausgedehnt, unregelmäßig und kommunizieren häufig miteinander. Die Untersuchung der Gitterfasern bei vielen Fällen, bei welchen diese sich längs des Septums anordnen, ergibt, daß diese sich isoliert und verdickt darstellen, was für eine Anfangsphase von Sklerose spricht und die entzündliche Natur des Emphysems verrät [ANTONIAZZI (258)]. In diesen Formen ergibt eine eingehendere Untersuchung der glatten Muskelfasern ein verschiedenes Verhalten der einzelnen Zonen, und zwar in einigen Gewebsinseln normale glatte Fasern oder hypertrophische, während der größte Teil äußerst dünne, glatte Fasern, wobei sie von dünnen Bindegewebsbündeln durchdrungen sind, oder Verschwinden der glatten Fasern des Parenchyms, zeigt [LUISADA (305)]. Auch dies weist darauf hin, daß abgelaufene Entzündungsvorgänge vor sich gegangen sind.

Von diesen Formen, die wegen der sklerotischen und schwieligen Anzeichen, als typisch entzündliche genannt werden können, bis zu jenen, wo solche fast fehlen, gibt es alle möglichen Übergänge, bei welchen die entzündlichen Überreste seltener werden und sich auf peribronchiale Verdickungen oder Sklerose der interacinösen Septa oder auf kleine pleurogene Zonen beschränken, während sie an anderen Stellen fast vollständig fehlen. Bei all diesen stellen die Struktur der elastischen Fasern, die der glatten Muskelfasern und der Gitterfasern ähnliche Veränderungen dar, unter welchen besonders die Gitterfasern, die für den sklerotischen Prozeß als typisch zu bezeichnende Veränderungen zeigen, zu erwähnen sind [ANTONIAZZI (258)].

Aus diesen histologischen Untersuchungen hat sich vornehmlich jene Anschauung durchgedrungen, die entzündlichen Prozesse für das Emphysem verantwortlich zu machen; für das senile Emphysem stellen der normale Involutionsprozeß des Muskelgewebes (s. Abschn. I) und die vom Tabakgebrauch herrührenden irritativen Reize, sowie die beim Greis so häufig zu beobachtende Bronchitiden, aller Wahrscheinlichkeit nach die erste Ursache der Sklerose und der Atrophie dar. Bei den anderen hingegen, bei welchen das Emphysem in nicht fortgeschrittenem Alter beobachtet wird, ist zu allererst an das langsame, oft verborgene Fortschreiten von chronischen Entzündungsprozessen zu denken: es sind dies fast immer chronische Bronchitiden, tuberkulöse Prozesse bei nur

geringer Veränderung des Allgemeinbefindens, interstitielle Entzündungsprozesse, welche alle zu regressiven, direkt das Bindegewebe und häufig auch die glatten Fasern betreffende Erscheinungen führen. Die letzteren können entweder direkt von der Entzündung betroffen sein (LUISADA) oder Folgeerscheinungen der Hyperplasie und nachfolgender Zusammenziehung des Bindegewebes sein [LUISADA (305)], so daß deren Funktion allmählich ausgeschaltet wird.

Wir haben an dieser Stelle nicht von der idiopatischen Form gesprochen, die unabhängig von der entzündlichen Form sein sollte. Es soll jedoch hervorgehoben werden, daß sie immer seltener beschrieben wird und daß bekannte Pathologen, wie LETULLE (299) und ORSOS (317) immer wieder auf die entzündliche Natur ihrer Fälle hinweisen. ANTONIAZZI (258) geht sogar so weit, daß er ein entzündliches Moment für alle Fälle von Emphysem hypothetisch annimmt. Auf Grund der eigenen und berichteten Beobachtungen und allgemeiner Betrachtungen über die sog. idiopathischen Krankheiten sind wir auch der Meinung, daß für den größten Teil der Emphysemarten die entzündliche Natur anzunehmen sei. Sollte dennoch ein davon abweichender Fall zur Beobachtung gelangen, so wird er zu den seltensten zu zählen und seine Pathogenese im besonderen anzugeben sein.

LUISADA (305) hatte Gelegenheit, mehrere Fälle mit klinisch nachweisbarer Lungendehnung und Dyspnoe (chronische, wie anfallsweise auftretende Dyspnoe) histologisch zu untersuchen. Dabei konnte er folgende Feststellungen machen. In vielen dieser Fälle fehlten die meisten histologischen Merkmale des Emphysems, es war jedoch häufig außer interstitieller Pneumonie, Dilatation der Pulmonalgefäße, evtl. Hämorrhagien, Entzündungs- oder Degenerationsprozessen des Parenchyms, eine Tatsache aufgefallen: die glatten Fasern der Alveolargänge und der Bronchioli respiratori waren hypertrophisch. Öfters konnte auch eine mäßige Hypertrophie der Muskulatur der kleinen und mittleren Bronchiolen festgestellt werden. Daraus hat LUISADA die Hypothese aufgestellt, daß diese Hypertrophie mit der vorübergehenden oder chronischen Dyspnoe dieser Kranken in Zusammenhang stehen müsse, und daß die alveoläre Dehnung, die reversibel ist (ich schlage den nicht ganz exakten Namen *funktionelles Emphysem* vor) von einer funktionellen Störung der Lungenmuskulatur bedingt sei.

In diesen letzten Jahren wurden zur Erklärung der funktionellen Störungen (funktionelles Emphysem) und der anatomischen Schädigungen (wahres Emphysem) verschiedene Hypothesen aufgestellt. Von diesen sollen nur folgende drei erwähnt werden. Die Hypothese von V. NEERGAARD (104) über die Veränderungen der Oberflächenspannung, die über Veränderungen der glatten Muskelfasern von LUISADA (305), die auf die Folgen von Veränderungen der Gitterfasern sich stützende Hypothese von ANTONIAZZI (258) und von deutschen Autoren; alle diese Theorien können ineinander verschmelzt werden, da jede einen Teil Wahres darstellt und sich gegenseitig nicht ausschließen.

Was geschieht, wenn mehrere Anfälle von Dyspnoe häufig aufeinander folgen und den Lungenapparat zu einer Anstrengung zwingen? Es sei an dieser Stelle gleich vorweg genommen, daß bei all diesen Formen die Lungenstörung nicht sehr verschieden ist, jedenfalls nicht so sehr, wie dies angenommen wurde. Nehmen wir als Beispiel die Dyspnoe des Asthma bronchiale, bei dem die Störung am ausgesprochensten ist; welch eine Störung immer vorliegen mag (worüber

weiter unten zu lesen ist), so wird dabei einerseits die glatte Muskulatur zu einer größeren Kraftbeanspruchung als normal gezwungen, andererseits eine vollkommene Entleerung der Alveolen verhindert, wenn nicht eine beträchtliche Anstrengung der gestreiften exspiratorischen Muskulatur einsetzt. Das wurde auch von NEERGAARD und WIRZ (105) experimentell bewiesen. Als Folge davon hat man, daß im Exspirium in den Alveolen ein größerer Druck als normalerweise herrscht und diese zu einer Dilatation zwingt. Aus den Untersuchungen von v. NEERGAARD (104) geht hervor, daß, sobald die Alveolen über ein gewisses Maß sich ausdehnen, so vergrößert sich der Krümmungsradius statt sich zu vermindern und infolgedessen nimmt die Oberflächenspannung ab. Als Folge davon nimmt auch der Anteil, den der Alveolus selbst gewöhnlich am Exspirium hat, ab, was zu einer beträchtlichen Erschwerung der anderen Exspirationsfaktoren führt. Geht das so weiter, so entsteht das Bild, das ich „funktionelles Emphysem" genannt habe. Der Brustkorb dehnt sich durch Zunahme der mittleren Lungenstellung aus und es bildet sich ein „Circulus vitiosus", der das Syndrom nur verlängern kann. Damit dieses sich verändere, muß nun ein neues Element hinzutreten, das die Wirkung der glatten Muskulatur so umstellt, daß sie in der ungünstigsten Phase einsetze, d. i. jene, in welcher sich ihre normale Kontraktion abspielt.

Die funktionelle Wiederherstellung bringt die Alveolen zu einer allmählichen Entleerung, zur Verringerung des Krümmungsradius jener und zur Wiederherstellung des Gleichgewichtes. Es liegt auf der Hand, daß eine häufige Wiederholung einer solchen Erscheinung zu einer Hypertrophie der glatten Muskulatur führt, die als kompensatorisch aufgefaßt werden kann [LUISADA (305)].

Setzen wir nun voraus, daß bei einem Kranken, bei dem sich solche dyspnoische Anfälle einstellen, jene so häufigen Komplikationen dieser, wie chronische Bronchitis, interstitielle Pneumonie, allmähliche Sklerose einer oder mehrerer Lungengegenden, hinzutreten. Die Folge davon wird sein, daß einerseits die glatten Muskelfasern degenerativen Prozessen und anderen Veränderungen entgegengehen, andererseits die elastischen Fasern und die Gitterfasern irreversible Läsionen erleiden und von dichtem Bindegewebe mit Tendenz zur Retraktion ersetzt werden, die eine permanente Dilatation der Alveolen und der dünnsten Bronchialwege zur Folge haben wird. Wohl besteht die Auffassung einiger zu Recht, daß die chronische Entzündung den Reiz abgibt für eine muskuläre Hyperplasie [PEPERE (247), ARESU (259), TEDESCHI (338)], aber dieses Phänomen wird wohl nur für eine gewisse Zahl von Fällen Anwendung finden; bei den anderen hingegen wird die Dilatation zu einer Zunahme des alveolären Krümmungsradius führen, so daß die Wirkung der Oberflächenspannung verringert und auch deren Form unter den Anstrengungen der exspiratorischen Kräfte verändert wird. Es werden also die Folgen der Dilatation noch schwieriger werden, da doch ein nützlicher Effekt der Oberflächenspannung im Alveolus selbst entsteht, wenn er die rundliche Form beibehält. Macht nun die chronische Entzündung ihren Effekt geltend, so führt sie allmählich zu einer ausgesprochenen Dilatation und werden die glatten Muskelfasern, nunmehr insuffizient, einen so schweren und immer schwereren Prozeß zu kompensieren haben, dann auf der Dilatation nachgeben und schließlich der Sklerose und der Atrophie verfallen. Atrophie und Sklerose werden beitragen, die Zerstörung der nützlichen Elemente

der Lunge zu erschweren, während nun auch die Gefäße zum Teil zerstört und die Alveolen immer ausgedehnter werden.

Ich habe hier schematisch die Entstehung des sekundären Emphysems in Fällen von anfallartigen Dyspnoeformen, die sich durch Jahre hindurch wiederholen, niedergelegt. Nicht sehr abweichend von dieser Anschauung sind wohl auch jene Fälle zu deuten, bei welchen die akute Symptomatologie fehlt. Das mechanische Element wird hier von den exspiratorischen Anstrengungen beim Husten oder bei Fällen von professioneller Dyspnoe (Glasbläser, Sänger u. a.) gegeben. Das entzündliche Moment hat seine größte Bedeutung bei der Zerstörung der Muskelfasern, die die stärkste statische und dynamische Stütze für den Alveolus abgeben, und bei der Veränderung der elastischen Fasern, welchen man immer mehr einen statischen und Stützwert zu geben geneigt ist.

Für unsere Auffassung sprechen die Folgeerscheinungen nach Gasvergiftungen; ist die eingeatmete Dosis noch mit dem Leben vereinbar, so entsteht eine mehr oder weniger schwere Bronchopulmonitis, die auch ausheilen kann; nach mehreren Jahren (5—6) treten die ersten Anzeichen von Emphysem auf, das sich zusehends verschlechtert mit beträchtlicher Dyspnoe und schweren Veränderungen des Lungenkreislaufes. Gewöhnlich stirbt der Kranke in Kürze an einem stark ausgesprochenen Emphysem. Einen ähnlichen Fall konnten wir vor 6 Jahren beobachten.

Bei dieser Auffassung über den Entstehungsmechanismus des Emphysems ist daran zu denken, daß die Störungen zum Teil von den Ursachen des Emphysems selbst, zum Teil von dessen Folgeerscheinungen gegeben sind. Wir haben oben gesehen, daß das Emphysem charakterisiert ist von einer Atrophie oder Transformation aller aktiven Lungenelemente, unter welchen Verminderung der elastischen Fasern und Reduktion der glatten Muskelfasern an erster Stelle zu nennen wären. Das führt zu einer Funktionsverminderung der aktiven Lungendynamik, was sich am stärksten im Exspirium bemerkbar macht, welches eben sich am stärksten der elastischen Reaktion und Muskelkontraktion bedient. Oben haben wir die Folgen der starken Alveolendehnung und der Veränderung der Alveolenform geschildert, was eine Verminderung der auf der Oberflächenspannung des Alveolus beruhenden Lungenretraktion verursacht; aber auch dieses Fehlen wird sich im Exspirium, und ganz besonders im forcierten Exspirium das immer schwerer werden wird, bemerkbar machen. Daher wird der Emphysematiker eine exspiratorische Dyspnoe aufweisen, Dyspnoe durch Fehlen von aktiven Faktoren, *Minusdyspnoe,* und wird einen Anstieg der mittleren Lungenstellung zeigen. Fügt man nun noch hinzu, daß bei Abnahme der Fähigkeit, die Sekrete durch peristaltische Kontraktionen auszutreiben und beim Auftreten eines Hindernisses im Lungenkreislauf, häufig Bronchitiden sich einstellen werden (woher weitere Reize für die Bronchialmuskulatur abgehen und oft neue Ursachen für die Dyspnoe), so sind die verschiedenen Ursachen der Atemveränderungen beim wahren Emphysem ergänzend betrachtet worden.

Innerhalb dieser Grenzen ist das wahre Emphysem unserer Auffassung nach gelegen, während das funktionelle oder scheinbare Emphysem eine andere Genese und andere Folgen hat, wie dies aus dem folgenden Kapitel hervorgehen wird.

4. Das Bronchialasthma.

Das Asthma bronchiale stellt vielleicht die schwerste Veränderung der Lungendynamik dar und hat von diesem Gesichtspunkt aus für uns eine ganz besondere Bedeutung.

Über die Pathogenese dieser Atemstörung sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden. Unsere Kenntnis über die komplizierten humoralen und nervösen Probleme dieses Syndroms ist in letzter Zeit sehr bereichert worden, weniger die Probleme über die Natur der Atemstörung. Bei der Besprechung dieses Kapitels werden wir also einiges über dessen Pathogenese, besonders jenen Teil, der auf anaphylaktische Erscheinungen bezogen wird, als bekannt voraussetzen dürfen und nur auf die neuesten Anschauungen näher eingehen.

Das asthmatische Syndrom wurde von meinem ersten Lehrer FRUGONI (286) so definiert: „Das Asthma bronchiale ist ein Syndrom, das von anfallsweise auftretenden Reaktionen charakterisiert ist, welche an irgendeinem Punkt der respiratorischen Wege, von der Nase bis zu den Bronchien auftreten und welche häufig von besonderen cito-humoralen Modifikationen begleitet ist, welche bei konstitutionell veranlagten Individuen auftreten; es ist häufig ein Ausdruck eines allgemeinen hypersensiblen Zustandes mit respiratorischer Hyperreaktivität gegen heterogene Substanzen, aber nicht selten auch Ausdruck von einer abnormen Beantwortung auf einfache irritative Reize hin."

Wie wir weiter sehen werden, können unsere Betrachtungen über die Natur der respiratorischen Störung vollständig im Rahmen dieser Definition, die uns gegenwärtig die genaueste und vollständigste zu sein scheint, bleiben.

Die Vielfältigkeit der Formen des Asthma bronchiale bringt es mit sich, daß wir bei deren Besprechung oft zu Schemen greifen werden müssen.

Zuerst soll die typische Form des *anaphylaktischen Asthmas* und ganz besonders jene Fälle von Asthma der Jugendlichen, die nicht so lange andauern, daß sie endgültige Veränderungen in der Lunge bewirken konnten, besprochen werden. Bei diesen Individuen wird der Anfall ausgelöst durch Eindringen von pflanzlichen oder tierischen Stoffen, gegen welche der Organismus sensibilisiert ist. Hinsichtlich der Häufigkeit, mit der das Antigen durch die Luftwege aufgenommen wird, im Verhältnis zu den anderen Eintrittsstellen, sei auf die Abhandlung von FRUGONI und MELLI (286) verwiesen. Den endgültigen Beweis, daß bei solchen Asthmatikern eine anaphylaktische Erscheinung im Spiele ist, hat FRUGONI (s. 285) im Jahre 1922 erbracht, worauf dann die der anderen folgten.

Untersuchen wir einen solchen Patienten im Intervall zwischen den Anfällen, so kann man objektiv wie subjektiv einen normalen Befund feststellen; auch die graphischen und spirographischen Methoden ergeben nichts Pathologisches.

Im Anfall hingegen klagt der Patient über starken Luftmangel, die Atmung wird schwer und giemend, er gibt an, nur schwer einatmen zu können. Objektiv findet man Verschiebung der Lungengrenzen nach unten und die Zeichen des Volumen pulmonum auctum (funktionelles Emphysem) und man stellt fest, daß die Atemzüge nur durch Eingreifen der Hilfsmuskeln vor sich gehen und häufig langsamer und seltener werden. Die Auskultation ergibt scharfe giemende Atmung mit Verlängerung des Exspiriums, Giemen, Pfeiffen und Schnurren in beiden Atemphasen, aber vorwiegend in der exspiratorischen, die auch schärfer ist. Hervorzuheben ist die Tatsache, daß die objektiven Erscheinungen häufig in einer Lunge oder geradezu in einer Lungenzone überwiegen. Die graphischen Untersuchungen zeigen, daß eine exspiratorische Dyspnoe besteht, was seit langem schon bekannt ist [HOFBAUER (289)], aber später von STÄHELIN und SCHÜTZE (332) geleugnet worden war. Gewöhnlich hat das Inspirium eine normale Dauer, während das Exspirium verlängert ist, andere Male ist das Inspirium verkürzt und das Exspirium entweder normal oder etwas verlängert. Wie dem auch sei, so geht aus den pneumotachographischen Untersuchungen von ENGLMANN (280) und von LUISADA (304) hervor, daß eine relative oder absolute Verlängerung des Exspiriums nie fehlt und das Exspirium sogar drei- oder vierfach gegen das

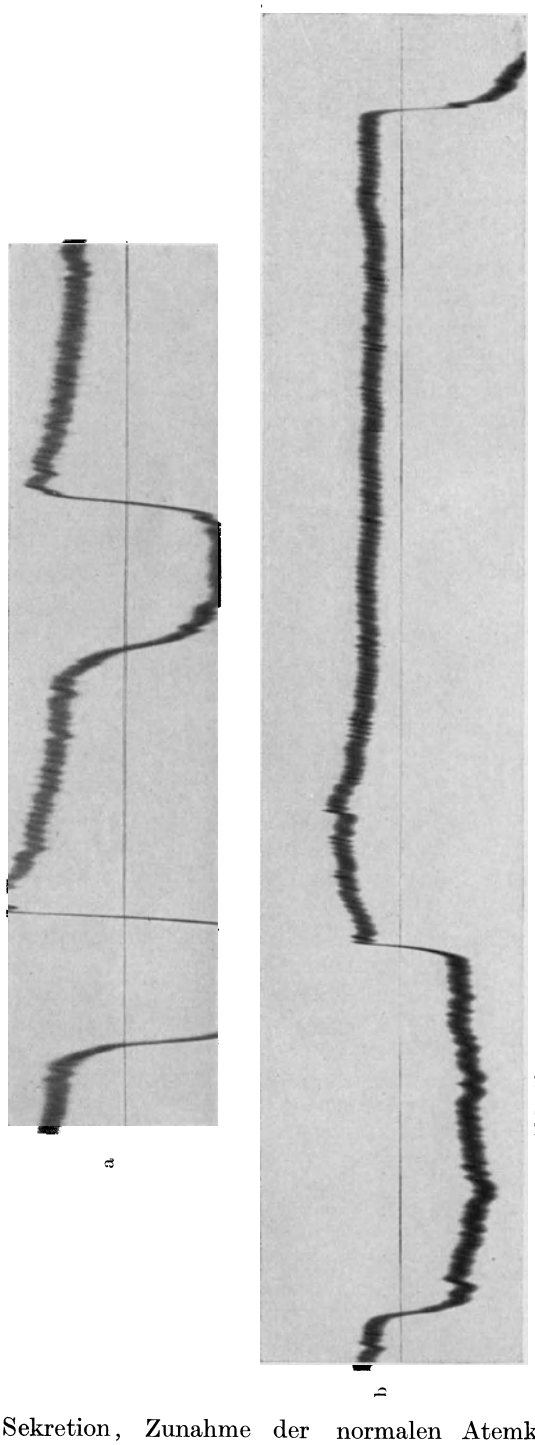


Abb. 18a und b. Pneumotachographische Kurven bei Asthmatikern während leichter Anfälle.

Inspirium verlängert sein kann (s. Abb. 18). Nach den Untersuchungen von STÄHELIN und SCHÜTZE (332) nimmt während des Anfalles die Lungenventilation zu und kann um 30—40% verlängert sein, durch ein kompensatorisches Phänomen, das entweder in einer Verlängerung der Atemtiefe oder in einer Frequenzzunahme besteht. Nach den Schlußfolgerungen von MORAWITZ und SIEBECK [zit. nach BRUNS und HERBST (271)] und nach STÄUBLI (333) ist beim Asthma die Vitalkapazität verringert, die mittlere Lungenstellung erhöht und das Minutenvolumen vermehrt.

Während des Anfalles steigt der endobronchiale Druck an; dieser Anstieg ist in beiden Phasen zu beobachten, jedoch überwiegt es im Exspirium, wie dies an Hand eines reichen Materials von anaphylaktischen Formen durch LUISADA (304) bewiesen wurde. Und in der Tat konnte er einen oft bis auf das Doppelte in bezug zum Inspirium angestiegenen Druck im Exspirium feststellen, trotzdem er, aus leicht ersichtlichen Gründen, diese Feststellungen an Individuen machte, die nur verhältnismäßig leichte Anfälle hatten (welch letztere von ihm durch Inhalation von Antigen provoziert wurden).

Die bronchoskopischen Untersuchungen im Verlaufe der Anfälle von anaphylaktischem Asthma stellten Veränderungen der Mucosa fest, die in Kongestion und manchmal urticariaähnlichen Quaddeln [KEIPER (297), LUKENS (303), CLERF (275)], Vermehrung der Sekretion, Zunahme der normalen Atemkontraktionen der Trachea und Bronchien, mit Verstärkung der exspiratorischen Kontraktion, sich darstellen;

meistens kann die Einführung des Bronchoskops nur im Inspirium fortgesetzt werden, weil im Exspirium die Bronchien sich sehr verengern, ja manchmal sogar sich sperren [KALTEYER (296), CLERF (275)]. Ein permanenter Bronchialspasmus *wurde nie beobachtet*, wenigstens soweit die Bronchien dem Bronchoskop zugänglich sind [CLERF (275)].

Der Vollständigkeit halber sei noch an das anatomische Bild erinnert, daß man bei den seltenen Fällen von Tod während des Anfalles studieren konnte. Bei diesen war Verschluß vieler kleiner Bronchien durch Pfröpfe von Schleim und losgelöstem Epithel ein regelmäßiger und typischer Befund, sowie Infiltration der Wand durch eosinophile Zellen und Verdickung derselben mit vorwiegender Zunahme der Muskelbündel (s. Abschn. VI).

Kann nun aus den Tatsachen der experimentellen Pathologie, aus dem Studium am Krankenbett und den Autopsiebefunden die Pathogenese der Anfälle geklärt werden?

Fest steht das Vorhandensein eines allergischen Zustandes des Patienten und einer akuten Erscheinung vom allergischen Typus, nach Eindringen in den Organismus jenes Stoffes, für welchen die Überempfindlichkeit besteht. Trotzdem jede Spezies ihre Eigentümlichkeiten hat, soll dennoch der Versuch gemacht werden, an den experimentellen Shock beim Tiere zu erinnern und auf einige elektrobronchographische Kurven während des Anfalles hingewiesen sein (s. Abschn. V). Wie beim Tier, so dürfte auch beim Menschen eine *Dysergie* zwischen der glatten und gestreiften Muskulatur des Atemapparates auftreten. Die glatten Muskeln verstärken ihre Kontraktion, die sich bis zum Verschluß der kleinen Bronchialwege steigern kann. Ferner verschwindet die vollkommene Koordination dieser Kontraktionen mit den Atemzügen und sie finden in einer Phase statt, in der sie nicht vollkommen zweckmäßig, ja sogar schädlich sein können. Die übergroße Anstrengung der glatten Lungenfasern und ganz besonders die Phasenverschiebung ihrer Kontraktion führt zu einer schweren Störung der normalen Lungendynamik, da die Alveolen sich zu entleeren von den gestreiften Muskeln in dem Moment veranlaßt werden, in welchem die glatten Fasern entweder schon zur stärksten Kontraktion und Verengerung der Alveolenmündungen geführt haben, oder noch entspannt bleiben, was dem elastischen alveolären Netz seine Stütze nimmt. Die Folge davon ist eine beträchtliche Überdehnung der Alveolen, was das klinische Bild, das ich oben *funktionelles Emphysem* genannt habe, verursacht. Es ist sogar möglich, daß manchmal auch das Inspirium erschwert ist, wenn die schnelle inspiratorische Dilatation der glatten Fasern fehlt.

Wenn ich bei der Besprechung der funktionellen Störung der glatten Muskulatur mich etwas unpräzis halten mußte, so liegt der Grund vorwiegend darin, daß deren Störungen sich nicht nur von Spezies zu Spezies, sondern auch je nach der Phase und der Schwere der Störung verändern. Dieser Verschiedenheit beim Tiere entspricht auch eine solche beim Menschen, da auch die Klinik eine beträchtliche Formvarietät unterscheidet, wie ich dies früher aus der reichen Kasuistik der medizinischen Klinik in Padova entnehmen konnte. Die typischen und schweren Fälle haben eine exspiratorische Dyspnoe und ein Überwiegen der auskultatorischen Erscheinungen im Exspirium. In anderen Fällen ist aber die Dyspnoe eine gemischte und manchmal ist auch das Inspirium ebenso beeinträchtigt wie das Exspirium.

Diese Störungen hängen auch beim Menschen von einem ähnlichen Mechanismus ab, wie wir ihn beim Tier kennen gelernt haben. Dafür sprechen einerseits die Verschlußproben, andererseits die bronchoskopischen Befunde. Den Störungen der Muskelfunktion gesellen sich hyperämische Erscheinungen und Ödem der Mucosa hinzu. Es soll hier hervorgehoben werden, daß, während beim Tier die muskulären Veränderungen als Folgeerscheinungen des allgemeinen anaphylaktischen Shocks zu betrachten sind, also nicht anders, als an der allgemeinen Reaktion der glatten Muskulatur teilnehmen, so ist beim Menschen die Muskelstörung vorwiegend oder ausschließlich am Respirationsapparat lokalisiert. Um dies zu erklären, hat man eine ausschließliche oder überwiegende Sensibilisierung des Atemapparates angenommen [SILVESTRI (328), MELLI 313)]. Trotzdem dies möglich ist, so ist jedoch in Erwägung zu ziehen, daß die Reaktion der glatten Muskulatur vorwiegend oder ausschließlich dort statthaben wird, wo die lokalen Reize am stärksten sind. Nun ist aber die Veränderung der Mucosa in den Bronchien gerade vom Eindringen des Antigens und der unmittelbaren Reaktion, die es dort auslöst, am größten, und diese lokalen Veränderungen geben auch mittels kurzer Reflexe eine muskuläre Reaktion, deren Bedeutung nicht genug zu schätzen ist.

Neben dieser lokalen Reaktion gibt es dann lange, durch das Zentralnervensystem laufende Reflexe. Viele Tatsachen sprechen aber dafür, daß das Zentralnervensystem an der Auslösung der unvorhergesehenen und heftigen asthmatischen Krisen teilnimmt. Wir nennen nur: Das plötzliche Auftreten, die verschiedenen Reaktivitätsänderungen des Nervensystems, die während der Anfalles beobachtet wurden [BASS (264)], die Tatsache, daß Medikamente, die auf das Nervensystem einwirken, das Auftreten bzw. Verschwinden der Anfälle veranlassen können.

Es soll jedoch hier nicht die schwerwiegende Frage aufgeworfen werden, welche Faktoren zum asthmatischen Anfall beitragen können. Es sollen nur die wichtigsten Elemente betont werden, d. i. die initiale Reaktion der Schleimhaut, die funktionelle Störung der Muskulatur, die Folgen auf die Lungendynamik, die Überdehnung der Alveolen, auf die eine Herabsetzung der exspiratorischen, von der Oberflächenspannung bedingten Kraft folgt. Man hat von Spasmen der Zwerchfellmuskulatur gesprochen, von Spasmen der Glottis, von den Folgen, die von der Hypertonie der glatten Fasern der Bronchien bedingt sind oder vom Ödem der Mucosa; all diese Erscheinungen können vorkommen; sie haben aber meines Erachtens nur sekundäre Bedeutung in der mechanischen Störung der Lungendynamik, während sie eine größere Bedeutung verdienen beim Auslösen von Reflexen oder bei der Bildung eines „Circulus vitiosus".

Fassen wir also zusammen, so ist zu sagen, daß meines Erachtens der wichtigste Moment die *starke* und *verspätete Kontraktion der glatten Muskulatur* ist, die zu einem rhythmischen Anstieg des Druckes in den kleinen Bronchien führt. Als Folge davon tritt eine Exspirationsbeeinträchtigung auf, die von der exspiratorischen Zunahme der Resistenzen (Plusdyspnoe) abhängt, der sich die ungenügende Wirkung der Oberflächenspannung, durch Alveolardehnung und geringer Möglichkeit einer zweckmäßigen Muskelwirkung (Minusdyspnoe) hinzugesellt. Bei einigen Fällen ist auch das Inspirium erschwert, sei es, weil die verspätete Kontraktion der glatten Muskeln eine schnelle Entspannung nicht zuläßt, sei es infolge der Schwellung und Hyperämie der Schleimhaut, die

ihrerseits eine reflexe Hypertonie bewirkt, sei es schließlich durch Verschluß der kleinen Bronchialzweige.

In der gegebenen Beschreibung haben wir die Frage des Asthmas insofern zu vereinfachen gesucht, als wir von den Anfällen sprachen, die durch Eindringen eines Antigens entstehen, gegen welche der betreffende Organismus sensibilisiert war. Sind aber alle Anfälle dieser Natur? Das hatte man wohl früher gedacht, nun aber ist diese Auffassung nicht mehr haltbar, wie dies auch aus der oben gegebenen Definition deutlich hervorgeht. Es fragt sich vor allem, warum manchmal Anfälle, die ganz jenen durch Antigen ausgelösten gleichen, auch ohne das Antigen erstehen. Zuerst hatte man gedacht, daß geringe Allergenmengen schon früher im Organismus vorhanden waren und in den Vordergrund traten, sobald gewisse andere Faktoren mit ins Spiel traten; man dachte auch an die Möglichkeit einer mehr oder weniger langen Latenzzeit zwischen der Einführung des Antigens und dem Auftreten des Anfalles. Das alles kann für bestimmte Fälle zutreffen, jedoch kann es nicht allgemeine Geltung erheischen. Man war schließlich zur Annahme gezwungen, daß bei anaphylaktischen Asthmakranken Anfälle auch ohne Eindringen eines Antigens möglich wären.

Der gegenwärtige Stand der Dinge scheint folgender zu sein: Es gibt zwei Möglichkeiten, die wahrscheinlich auch beide vorkommen. Es ist vor allem möglich, daß sich im Organismus histamin- oder cholinartige Stoffe bilden, die auf dem Blutwege den Atemapparat anregen, sei es ähnlich jenen hypothetischen Stoffen, die den Shock auslösen sollten, sei es, daß sie ähnliche Folgen haben wie die physikalisch-chemische Gleichgewichtsstörung des Shocks. Deren Bild wäre jenem nahe, welches wir beim experimentellen, auch von pharmakologischen Stoffen auslösbaren Shock gesehen haben. Es liegt ferner folgende Möglichkeit vor: Reizerregende Stoffe (Staubkörnchen, Mineralpulver, tierische und pflanzliche Pulver) bewirken, durch die Respirationsbahn eingeführt, einen mechanischen Reiz auf die Schleimhaut, die von einer ähnlichen Reaktion der Muskulatur und der Drüsen gefolgt ist, wie dies bei den typischen Anfällen geschieht. Dieser Wirkungsmechanismus mag wohl zuerst unwahrscheinlich erscheinen; es ist jedoch hervorzuheben, daß, sobald einmal im Organismus ein pathologischer Reflexmechanismus in Wirkung tritt, dieser, wegen der Tendenz zum Automatismus, der den Lebewesen eigen ist, immer leichter auslösbar ist. Hat nun bei einem Asthmatiker eine starke aspezifische Irritation der Bronchialschleimhaut statt, ist es leicht möglich, daß dieser Organismus mit einem typischen Anfall von Asthma reagiert und dies um so eher, je älter sein Asthma ist.

Andererseits sollte man auch die Bedeutung der nervösen und psychischen Elemente nicht außer acht lassen, die beim Menschen eine sehr wichtige Rolle spielen. Viele Autoren weisen nachdrücklich auf die Bedeutung der nervösen Reflexe beim Asthma hin. Es sei hier vor allem S. WASSERMANN (347) erwähnt, der unter neueren Forschern auch unserer Anschauung am nächsten steht.

Beim Tier kann man, wie wir schon oben angeführt haben, sehr schwere Dysergien durch direkte oder reflexe Reizung des Vagus auslösen. Beim Menschen soll man mithin, auch wenn man die genannten durch Histaminproduktion ausgelösten Anfälle in Betracht zieht, die Bedeutung der vom Magendarmapparat ausgehenden Reflexe bei Vorbereitung und Auslösung dieser, in Wahrheit nicht anaphylaktischer Anfälle, nicht außer acht lassen. In der Tat kann es leicht

im Magendarmapparat zur Bildung ähnlicher Stoffe gelegentlich einer schlechten Verdauung oder Leberinsuffizienz kommen. So auch, bei den Anfällen nach Inhalation von unspezifischen Pulvern. Man wird eben die Bedeutung der nasopulmonären Reflexe, die die Folgen der Irritation auf die Bronchialschleimhaut noch schwerer gestalten werden, nicht unterschätzen dürfen.

Was ich bisher ausgeführt habe, ist nicht neu und wurde schon von vielen Autoren gegen die anaphylaktische Genese der wahren asthmatischen Anfälle vorgebracht. Diese Argumente können nun, da die anaphylaktische Genese einwandfrei für viele Fälle erwiesen wurde, zur Erklärung der nicht allergisch bedingten Anfälle beim allergischen Asthma herangezogen werden. Man kann aber noch weiter gehen, wie es WITTKOWER und PETOW (349) gemacht haben, die die rein suggestiven und funktionellen Anfälle in Individuen mit allergischem Asthma untersuchten. Es ist mir an dieser Stelle versagt, eingehender darauf einzugehen. Es sei nur erwähnt, daß bei gewissen Individuen der bloße Anblick von Dingen, die die Ursache des Asthmas waren (künstliche Blumen oder Tiere), oder die Suggestion als solche, genügt haben, einen Anfall auszulösen, der demjenigen ganz ähnlich war, von dem gewöhnlich die Anfälle durch den realen Gegenstand ausgelöst worden waren, und für dessen Proteine eine Sensibilisierung bestand, wie sie von der Hautreaktion erwiesen wurde.

Diese Tatsache kann auch durch die Tendenz zum Automatismus, einmal Geschehenes zu reproduzieren und durch die unleugbare Fähigkeit der Basiskerne, normale und pathologische Reize in die Lunge auszuschicken, was spontan eintreten, aber auch infolge von Reizen, die von der Großhirnrinde ausgehen und dem Patienten unbewußt bleiben können, geschehen kann. Die Suggestion kann außerdem echte anaphylaktische Asthmaanfälle bei sensibilisierten Leuten verhindern (WITTKOWER und PETOW).

Nachdem wir also kurz die Art und Weise betrachtet haben, mit welcher viele Anfälle von Bronchialasthma erklärt werden können, nämlich durch aktive Veränderung der Lungendynamik in Individuen mit anaphylaktischem Asthma (seien sie durch das Eindringen von Allergen, seien sie durch einen unspezifischen Mechanismus ausgelöst), wollen wir nun die Genese der anderen Anfälle, die häufig den vorausgesagten so ähnlich sind, daß man noch von wahrem Asthma sprechen kann, in Erwägung ziehen.

Bei einigen Fällen ist die Ätiologie des Syndroms auf gleiche Ursachen mit anderen bekannten anaphylaktischen Formen zurückzuführen; nur gestatten uns unsere Untersuchungsmittel nicht, den für den Anfall verantwortlich zu machenden ursächlichen Faktor zu finden, der oft ein tierischer oder pflanzlicher Stoff aus dem Milieu, wo das Individuum lebt, ist. Die Sensibilisierung kann auch wahrscheinlich durch Bakterienproteine oder Proteine, die durch einen pathologischen Mechanismus im Organismus selbst entstehen, statthaben. Für all diese Formen, die vorderhand noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden sind, kann man die angegebene Interpretation für die Pathogenese der dyspnoischen Anfälle anwenden.

Man hat ferner die asthmatischen Anfälle bei Individuen mit einer zur Sklerose neigenden Lungentuberkulose genannt und von Asthma tubercolare [BEZANÇON und DE JONGH (267), BUFALINI (272)] gesprochen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei diesen Fällen die entzündlichen Erscheinungen im Mediastinum, die die Lungenplexuse direkt oder auf reflexem Wege reizen

können, eine Übererregbarbeit des Muskelapparates der Lunge bewirken und diese folglich akuten Reaktionen vom dysergischen Typus leichter zugänglich machen. Es würde sich also in diesen Fällen nicht um ein eigentliches Asthma handeln, sondern um dyspnoische, jenen ähnelnde Anfälle.

Später werden wir noch andere dyspnoische Krisen, die dem Bronchialasthma ähnlich sein können, erwähnen. Es soll aber jetzt die Frage beantwortet werden, welche Vorgänge wir beim *Asthmatiker mit einem alten Asthma* beobachten. Das Aufeinanderfolgen der Anfälle, die von chronischen Entzündungsprozessen begünstigt werden, löst ein wahres Lungenemphysem aus. Der kontinuierliche Erregungszustand, der von chronischen bronchialen Entzündungsprozessen bedingt ist, macht das Auftreten der Anfälle leichter, ebenso wie das Emphysem die Folgen noch erschwert. Beide Zustände verschlechtern nun die Dyspnoe derart, daß es zu jenen Formen kommen kann, die unter dem Namen „Asthme intriqué" bekannt sind, bei welchen zu den bekannten Faktoren oft noch andere hinzukommen und die Plusdyspnoe sich anderen der Minusdyspnoe nahestehenden Elementen vergesellschaftet.

Mehr noch als die obengenannten Formen verdienen wohl jene Fälle den Namen „Asthme intriqué", bei welchen zum Bronchialasthma Elemente von renaler oder kardialer Dyspnoe hinzukommen, wodurch die Dyspnoe um so häufiger auftritt, als durch letztere das rechte Herz vom Emphysem und von der Dyspnoe selbst schon beeinträchtigt ist.

5. Pseudoasthmatische Anfälle.

Das renale und das kardiale Asthma wurden von den Alten „Asthma" genannt, zum Teil, weil deren Abgrenzung vom bronchialen Asthma nicht leicht war, zum Teil auch, weil große Ähnlichkeit zwischen dieser Form und dem echten Bronchialasthma besteht. Es soll in der Tat nicht ohne weiteres jedwede Dyspnoeform, die mit Herz oder Niere in Zusammenhang steht, mit dem renalen oder kardialen Asthma verwechselt werden, da „Asthma" nur ein schwerer Dyspnoeanfall ist, der akut einsetzt und mit gewissen Veränderungen der Atem- und Lungendynamik einhergeht. Man hat versucht, diese Formen scharf vom Bronchialasthma auseinanderzuhalten, auch mittels graphischer Untersuchungen. So hat beispielsweise Hofbauer (289) eine typische Verlängerung des Inspiriums beim kardialen Asthma beschrieben, die zur Verlängerung des Exspiriums bei Bronchialasthma im Gegensatz stehen sollte. Er hat ferner eine Form von urämischem Asthma beschrieben, die von sehr seltenen und typischen Atemzügen charakterisiert sein sollte.

Neuere Anschauungen aus der Literatur [Bruns und Herbst (271)] und meine eigene Erfahrung erlauben mir aber, gegen diese Beobachtungen zu sprechen. Man kann akute dyspnoische Anfälle beobachten, die mit einer veränderten Funktion des Herzens oder der Niere in Zusammenhang stehen und welche keineswegs, weder klinisch noch graphisch vom Bronchialasthma differenzierbar sind und bei welchen oft nur der Verlauf und weiter eingehende Untersuchungen die Diagnose sichern können [1]. Der größte Teil dieser, übrigens

[1] Nach Bruns und Herbst (271) und nach Hartwich und Thiel (s. 271) kann man gegenwärtig daran festhalten, daß eine Dyspnoe mit verlängertem Exspirium immer wieder auftritt, wenn die forcierte Inspiration die Lunge über die mittlere Stellung tritt, was die Autoren auf ein Nachlassen der exspiratorischen Kräfte beziehen.

nicht sehr häufig zu beobachtenden Anfälle beobachtet man bei Individuen mit Hochdruck und Reststickstoffverhaltung, also bei den kardiorenalen Formen zu zählen sind, ferner beobachtet man ähnliche Anfälle bei reiner Hypertonie, schließlich habe ich solche auch bei Mitralstenose und bei Lungenödem mit geringem Auswurf beobachten können. Es ist klar, daß hier nur die Rede ist von den dem Bronchialasthma ähnlichen Dyspnoeanfällen, da einfache akute dyspnoische Anfälle bei all den genannten Formen vorkommen können. Diese Anfälle sind also auf Grund der Untersuchungen von MORAWITZ (314) und meinen, charakterisiert von einer exspiratorischen Dyspnoe, häufig mit langsamer Atmung, Giemen, Pfeiffen und Schnurren, welch letztere vorwiegend im Exspirium statthaben, mit funktionellem Emphysem, mit sehr leichter oder auch fehlender Cyanose. Hinzugefügt sei ferner, daß die Kurven jenen beim Bronchialasthma ähnlich sind, daß die Auskultation des Herzens infolge Überlagerung aller Nebengeräusche der Lunge oft unmöglich ist, daß das Herz nach rechts vergrößert ist, daß der Blutdruck im Anfall häufig nicht genau feststellbar ist und wo ja, er nicht hoch sein kann (weil er brüsk gesunken oder nicht erhöht ist), ferner daß häufig im Sputum Eosinophilie zu beobachten ist (MORAWITZ). Calcium und Adrenalin sind oft im Anfall wirksam und bessern zusehends den Zustand des Patienten. Daraus geht deutlich hervor, wie schwer die Diagnose auch sein kann und daß die Auslösung der Anfälle von Bronchialasthma durch Nichtasthmatiker oft deutlich vorgetäuscht werden können. Außerdem beim bronchialen wie kardialen Asthma kann der Druck auf den Carotissinus während des Anfalles diesen zum Verschwinden bringen [WASSERMANN (347)].

Einige Fälle mögen diesen Standpunkt noch eingehender beleuchten:

Fall 1. Mann, 45 J., anamnestisch ohne besondere Bedeutung. In den letzten Monaten hatte er eine Reihe dyspnoischer Anfälle, die am Tage aufzutreten pflegten. Während eines solchen Anfalles wurde er der Klinik überwiesen. Der Anfall hatte das Aussehen eines Asthma bronchiale; das Exspirium war verlängert; über beiden Lungen war Giemen und Schnurren zu hören. Die Lungenränder waren stark nach unten verschoben. Von seiten des Herzens bestand kein Anhaltspunkt, der mit diesem Anfalle hätte in Zusammenhang gebracht werden können. Und in der Tat hatte Adrenalin eine günstige Wirkung. Die gemachte Diagnose eines Asthma bronchiale schien eine weitere Bestätigung darin zu erfahren, als nach dem Anfalle eine genauere Untersuchung nichts anderes als ein geringgradiges Emphysem ergab. Blutdruck und Blutbild normal, Sputum ohne pathologischen Befund. Im Urin waren bloß Spuren von Albumin nachweisbar, die auch bald verschwunden waren. Nach einigen Monaten wurde er als gebessert nach einer antispasmodischen Behandlung entlassen.

Nach einem Jahre kam der Patient wieder auf die Klinik mit dyspnoischen Beschwerden; er gab an, in letzter Zeit öfters an Atemnot gelitten zu haben, jedoch hatte er keinen echten Anfall mehr gehabt. Objektiv konnten wir eine Vergrößerung des Herzens nach links und einen Galopprhythmus feststellen, der Blutdruck war erhöht (150/100). In der ersten Nacht hatte er einen akuten Anfall von Asthma cardiale. Die ersten Anfälle sind offenbar auch kardialer Natur gewesen, trotzdem das klinische Bild der Anfälle sowie der objektive Befund dagegen zu sprechen schienen.

Fall 2. Mann von 35 Jahren. Als Kind rheumatoide Schmerzen ohne Fieber; zwischen dem 24. und 28. Lebensjahr mehrere Male Hämophtoe, die mit geringem Fieberanstieg einhergingen. Wird in die Klinik während eines heftigen Dyspnoeanfalles vom asthmatischen Typus eingeliefert. Das Herz war nach rechts mäßig verbreitert, im Epigastrium war ein leises, präsystolisches Schwirren tastbar. Eine genaue Auskultation des Herzens war durch die Nebengeräusche von seiten der Lunge unmöglich. Über den Lungen war der typische Befund des Asthma bronchiale feststellbar. Auf Ephedrin und Belladonna Besserung. Der Fremitus verschwand, es verblieb ein beträchtlicher emphysematischer Zustand

und ein nach rechts verbreitertes Cor mit Akzentuation des II. Pulmonaltones. In der Interscapulargegend rechts kleinblasige Rasselgeräusche. Röntgenologisch Verdichtung der Hilusschatten und geringe Verschattung des rechten Oberlappens. Anfangs hielt man den Patienten für einen echten Asthmatiker, später dachte man an pneudo-asthmatische Anfälle bei einem Tuberkulotiker mit Emphysem (Tbc. fibrosa). Patient verließ nach einem Monat gebessert die Klinik. Nach zwei Jahren trat er wieder in die Klinik ein mit Zeichen einer schweren Kreislaufdekompensation [Lebervergrößerung, enorme Verbreiterung des Herzens, Cyanose, Dyspnoe (noch vom exspiratorischen Typus), kleinblasiges Rasseln an der Basis]; ferner war in der rechten Interskapolovertebralgegend kleinblasiges Rasseln zu hören. Über dem unteren Sternum war ein systolisch-diastolisches Geräusch und an der Herzbasis ein verstärkter zweiter Pulmonalton zu hören.

Patient stirbt ganz plötzlich am nächsten Tag. Die Autopsie ergab eine Mitralstenose mit fraglicher Insuffizienz.

Diese beiden Fälle, die offenbar diagnostische Irrtümer darstellen, weisen deutlich darauf hin, wie die kardiale und renale Dyspnoe oft echte asthmatische Anfälle völlig vortäuschen können. Damit soll nicht verallgemeinert werden, sondern nur auf die Ähnlichkeit vieler Anfälle hingewiesen werden.

Bevor wir zur Interpretation übergehen, möchte ich zwei weitere Fälle erwähnen, bei dem die Diagnose wohl exakt war, aber die Interpretation nicht vollkommen.

Beim *ersteren Fall* handelte es sich um ein 10jähriges Kind, das mit einem Tumor des Thymus eingeliefert wurde. Durch fast einen Monat wurde das Kind von exspiratorischen Dyspnoeanfällen befallen, mit Giemen und Pfeiffen über beiden Lungen. Diese Anfälle sprechen auf Adrenalin gut an und nach Adrenalin verschwanden alle asthmatischen Anzeichen, während nur das „Cornage" blieb. Ein solcher Fall wurde auch von Grocco in einer Vorlesung besprochen.

Im *zweiten Falle* handelte es sich um einen 55jährigen Patienten mit Aortitis und Aorteninsuffizienz, der von einem sehr schweren Anfall von akuten Lungenödem befallen wurde; während des Anfalles hatte er eine Dyspnoe von exspiratorischem Typus mit Rasselgeräuschen, Pfeiffen und Schnurren, welche länger als die Krise des Lungenödems anhielten.

Wie soll man nur diese Ähnlichkeit, die manchmal angetroffen wird, bei genetisch so verschiedenen Formen erklären?

Es müssen wohl drei Ursachen, die für diese Anfälle verantwortlich gemacht werden können, vorhanden sein: Die eine wird von einer Reflexkette gebildet mit verschiedenen Ausgangspunkten und mit dem Endpunkt in der Lunge[1]. Ich nehme die nasopulmonären Reflexe der Gasvergifteten; die caroticopulmonären und aortopulmonären der Hypertoniker (ganz besonders bei gewissen paroxismalen Hypertensionen, die einen unvorbereiteten Organismus antreffen).

Die zweite Ursache wird von der direkten Reizung der spezifischen Broncho-receptoren, oder der Lungenplexuse, oder von pneumopulmonalen Reflexen gebildet. Die Erregung der Receptoren kann auf mechanischem, chemischem oder entzündlichem Wege vor sich gehen. Die Erregung der Plexuse kann durch Entzündungsprozesse vor sich gehen (unter welchen häufig die Tuberkuloseformen mit Tendenz zur Sklerose zu nennen sind), durch direkte Kompression durch Geschwülste oder Dilatation des linken Vorhofes, der sich nach hinten ausdehnt oder schließlich durch Aneurysmen. Die pneumopulmonären Reflexe können von Überfüllung der Lungengefäße oder der Bronchialcapillaren bedingt sein, sei es durch einfache Stauung oder sei es, daß es zu Ödembildung

[1] Bei der Erwähnung von den reflexen Dyspnoeformen müssen die Arbeiten von S. Wassermann (345) zitiert werden, der sich sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat und auf welche hier infolge Raummangels leider nicht eingegangen werden kann.

gekommen ist. Nur in diesen Fällen scheint die Hypothese von TSUJI (340—342) über das Bronchialasthma ohne weiteres annehmbar zu sein.

Die dritte Ursache ist gegeben von Übergang in den Kreislauf von Stoffen mit erregender Wirkung auf die Bronchialmuskulatur, sei es, daß es sich um Histamin oder histaminähnliche Stoffe handelt, sei es, daß es sich um verschiedene Spaltungsprodukte des Proteinmoleküls, dessen Eigenschaften wir noch nicht gut kennen, handelt. Diese Stoffe haben eine sehr große Bedeutung bei den Nierenerkrankungen, aber es ist auch nicht auszuschließen, daß sie auch eine Bedeutung bei den Fällen mit essentieller Hypertonie haben.

Wie aus diesem kurzen Überblick hervorgeht, schließen diese drei Ursachen einander nicht aus, es können vielmehr reflexe und toxische Ursachen sowie Kompression der Plexuse, Lungenstauung, kurze und lange Reflexe vereinigt wirken. Es soll nur hervorgehoben werden, daß, wenn die Vergesellschaftung dieser Ursachen soweit gekommen ist, daß die Sensibilitätsschwelle des Individuums überstiegen ist, ein dyspnoischer Anfall, der einem Anfall von Bronchialasthma ähneln kann, sich einstellt und häufiger noch nur einige Eigentümlichkeiten der Lungendynamikstörung des Atshma bronchiale reproduzieren kann. Und das deswegen, weil die nervösen Reize und die toxischen Stoffe eine Veränderung des normalen Synergismus zwischen Lunge und Brustkorb bewirken und zumeist die Lungenkontraktilität so stark steigern, daß jene typische Störung zustande kommt, die gewöhnlich nach einem anaphylaktischem Shock auftritt und die experimentell durch nervöse Reize oder auf pharmakologischem Wege mehr oder weniger getreu zu reproduzieren ist. Die reflexen Reize bewirken häufig Folgeerscheinungen von Seiten der anderen Organe oder Apparate (Wirkung auf das Atemzentrum, auf die Herzzentren usw.), so daß oft der dyspnoische Anfall mit stenokardischen Anfällen, Lungenödem, Angstgefühl oder psychomotorischen Erscheinungen, die bei der Diagnose uns auf den richtigen Weg lenken, vereinigt auftritt.

6. Bronchiektasien.

Wir glauben das klinische und anatomische Bild der Bronchiektasien übergehen zu dürfen, um so mehr, als oben (s. Abschn. VI) einiges über die neuesten anatomischen Untersuchungen schon gesagt wurde.

Bekanntlich stützt sich die klinische Form auf eine Dilatation der großen, mittleren oder kleinen Bronchien. Die Pathogenese der Bronchiektasien ist gegenwärtig nicht ganz klar, um so mehr, als die früheren Hypothesen sich als nicht stichhaltig oder ungenügend erwiesen.

In einer eingehenden und erschöpfenden Untersuchung hatte BRAUER (269) vor einigen Jahren auf die häufige Verminderung des glatten Muskelgewebes der Bronchialwand hingewiesen und ohne eine präzise Hypothese aufzustellen (die übrigens noch nicht möglich war, da in jener Zeit auf dem Gebiete der Physiopathologie der Lunge die Kenntnisse noch sehr unvollständig waren) hatte er dieser Tatsache großen Wert zugeschrieben.

Die neuen Anschauungen haben auf die Bedeutung der Muskelnetze der Bronchien sowohl für den normalen Ablauf der Atmung und für die Erhaltung der normalen Lungenstruktur gegen Einwirkung von Deformationskräften, als auch für die Beförderung der pathologischen Sekrete hingewiesen, so daß wir

die BRAUERsche Idee wieder aufnehmen und sich nun auf Voraussetzungen stützen können, die er damals noch nicht kennen konnte.

Zum Studium der Bronchiektasien haben die Radiologen einen großen Beitrag geliefert, da sie die Bronchialfunktion nach Einführung von Jodölen in die Bronchialwege zum Teil am Röntgenschirm verfolgen können. Diese geben übereinstimmend an, daß bei Fällen von hochgradiger Bronchiektasie, wie bei den Gasvergifteten, die Bronchialwand den Eindruck einer besonderen Dünnheit macht. Die Radiologen behaupten auch, daß die Bronchiektasien viel häufiger vorkommen als üblich angenommen wird und daß es vielleicht keine chronische Bronchitis ohne Bronchialdilatation gibt. Hinsichtlich der funktionellen Veränderungen spielen sich alle normalen Verschiebungen, die mit der Atemfunktion verbunden sind, unvollständig ab, oder sie fehlen ganz [IACCHIA (292)]; die Expulsionskräfte sind äußerst gering, derart, daß das Öl lange in den dilatierten Bronchien sich aufhält [IACCHIA (292), JACOBÄUS, SELANDER und WESTERMARK (294)], während die beim Normalen gut sichtbaren peristaltischen Kontraktionen völlig fehlen [IACCHIA (292)], ja man könnte sogar antiperistaltische Bewegungen feststellen [MAYEDA (311)], was aber für eine funktionelle Störung, doch für keine vollständige Paralyse sprechen sollte. Man kann folglich feststellen, daß alle normalen, von den Bronchien ausgeführten Funktionen in den dilatierten Bronchien entweder abgeschwächt oder gestört sind, und daß sie oft ganz fehlen.

Hinsichtlich der Histologie ist zu sagen, daß BULLOWA und GOTTLIEB (273), LÉNART (298), MCPHEDRAN (312), REINBERG (322), BRAUER (269), SUPINO (337) und LUISADA (305) eine Atrophie der Bronchialmuskel gefunden haben, während die Befunde von ARESU (259) als vereinzelt dastehen und jedenfalls auf schwere Transformationserscheinungen hinweisen, die sich auf Kosten des glatten Muskelgewebes abspielen.

Die Pathogenese der Bronchiektasien kann bis jetzt nur hypothetisch geklärt werden. Es ist dabei vornehmlich auf die besondere Bedeutung der chronischen Entzündung hinzuweisen, die in einem Prozeß von Bronchitis und Peribronchitis chronica besteht. Während dieser Prozeß auch die anderen Schichten schädigt und zu einer sklerotischen Tendenz des peribronchialen Gewebes neigt, so bewirkt er auch jene Läsion, die unseres Erachtens die hauptsächliche ist: die Läsion der glatten Muskelfasern der Bronchialwand. Dauert diese Läsion länger an, so führt sie zu Verlust der normalen Lungenfunktion und zur Unmöglichkeit, nicht nur passiv den Bewegungen des Brustkorbs zu folgen, sondern auch zum Zustandekommen dieser beizutragen. Es werden daher die rhythmische inspiratorische Verlängerung und Dilatation fehlen und noch mehr die rhythmische exspiratorische Retraktion, die mit einer Verkürzung und Einengung vergesellschaftet auftritt. Es werden ferner auch die tonischen Retraktionen zu den brüsken Dehnungen fehlen; endlich wird die Wand nicht mehr die Fähigkeit haben, zur Austreibung des entzündlichen Materials beizutragen. Als Folge davon wird die entzündliche Form um so mehr andauern und mit Leichtigkeit werden wir einer progressiven Dilatation der Gänge beiwohnen, da jedweder aktive und dynamische Faktor, der sich der entstandenen Dilatation (durch Hustenstöße, durch das Hindernis, das die Luft bei ihrem Austritt durch den stagnierenden Katarrh erfährt usw.) entgegensetzen kann, fehlt.

Manchmal treten die Bronchiektasien nach sklerotischen Parenchymprozessen auf, indem sie einen Zug auf die Bronchialwände ausüben. Wir glauben jedoch, daß auch in diesen Fällen die Dilatation nicht früher stattfindet, als die Muskulatur durch einen chronischen Entzündungsprozeß schwer verändert ist, was um so leichter ist, als es sich meistens um Tuberkuloseformen handelt.

Bei der Aufstellung dieser pathogenetischen Hypothese schließe ich mich den Anschauungen von BULLOWA und GOTTLIEB (273), REINBERG (322), BRAUER (269) und von SUPINO (337) an. Was diese Autoren aber unter großer Vorsicht ausgesprochen haben, kann nun auf Grund der vorausgeschickten biologischen, pathologisch-anatomischen und klinischen Voraussetzungen mit mehr Sicherheit ausgesprochen werden.

7. Lungenkollaps beim Hydro- und Pneumothorax.

Sobald die Lunge weniger die Zugkräfte der Brustwand erfährt, nimmt die autonome Lungendynamik bedeutend zu; das geschieht, wenn Luft oder irgendein Gas im Pleuraraum vorhanden ist und der Lunge selbst mehr Bewegungsfreiheit gestattet.

In einem Vortrag hatte seinerzeit VIOLA (343) auf die Tatsache hingewiesen, daß bei Pneumothorax- und Flüssigkeitserguß die Lunge „coeteris paribus" sich mehr oder weniger stark kontrahiere, was im ersten Fall unabhängig vom pleuralen und im zweiten unabhängig auch vom hydrostatischen Druck geschieht. Er wies ferner darauf hin, daß das Verhalten des bronchialen Geräusches bei Ergüssen ein sehr variables sei, da es oft kurz nach seinem Auftreten und in einer ganz verschiedenen Zeit verschwinden kann. Die Beobachtungen von VIOLA, die durch zahlreiche Röntgenbilder dokumentiert wurden, wiesen darauf hin, daß bei einzelnen Fällen schon von verschiedenen Autoren die Aufmerksamkeit gelenkt wurde, wobei sie öfters auch eine Interpretation zu geben versuchten.

Ein besonderes Interesse verdient das Verhalten der Lunge beim *Pneumothorax* schon durch die Bedeutung, die diesem bei der Therapie zukommt. Die experimentellen Untersuchungen an der Lunge im Kollapszustand, dessen Funktion mittels der Elektrobronchographie verfolgt wird, wurden oben erwähnt: die Lunge erfährt zuerst eine Kontraktilitätszunahme, um dann eine beträchtliche Verminderung dieser zu erleiden. Klinisch hat man verschiedene sehr interessante Tatsachen festgestellt. Man hat vor allem eine gewisse kynematische Autonomie der verschiedenen Lungenlappen beschrieben [SERGENT (325)]. Diese besteht bekanntermaßen darin, daß die verschiedenen Lappen verschiedene Folgeerscheinungen der Dynamik der einzelnen Muskeln erfahren (Zwerchfell, Mm. intercostales) und beim künstlichen Pneumothorax oft ein verschiedenes Verhalten haben. Man wollte jedoch diese Tatsache auf rein mechanisch-physikalische Ursachen beziehen, was aber nicht ausreicht, die wichtigsten Erscheinungen zu erklären.

Man hat ferner auch die Beobachtung gemacht, daß der partielle Pneumothorax häufig zu einem Kollaps der vorwiegend erkrankten Gegend, und manchmal eines ganzen Lappens, führt, vorausgesetzt, daß keine Adhärenzen vorhanden sind. Auf diesem Prinzip basiert sich bekanntlich der „selektive Pneumothorax (KINDBERG, BEZANÇON, DUMAREST, MOLLARD und REYNAUD) und der gleichzeitige bilaterale Pneumothorax [ASCOLI und CARPI (260), FAGIOLI (282),

GWERDER-PEDOJA (288), BARLOW und KRAMER (s. 260)]. In gewissen Fällen kann sogar der hypotensive Pneumothorax zu einem stärkeren Kollaps der erkrankten Gegend führen. Manchmal aber kommen geradezu paradoxe Erscheinungen zur Beobachtung, wie sie neulich von SORS und CLERMONT (331) und von ROSSEL (323) beschrieben wurden. Die gesunden Lappen hatten sich so weit wieder ausgedehnt, daß der ganze Pleuraraum ausgefüllt wurde, während der kranke Lappen vollständig kollabiert war.

Einige sehr interessante Beobachtungen wurden ferner beim „Pneumothorax insatiabilis" gemacht. Diese Fälle sind nicht so selten, da sie von ihrem ersten Beschreiber BURNAND (274) und von LUCACER (301, 302) und BANANDI (261) in 10% gefunden wurden. In Fällen von Pneumothorax insatiabilis bemerkt man, daß trotz häufigen und regelmäßigen Nachfüllen von Luft, die Lunge ausgedehnt bleibt und der Brustwand fast dicht anliegt, während von einer zur anderen Nachfüllung fast die ganze Luft verschwindet. Oft gelingt nicht einmal unmittelbar nach einer Füllung den Kollaps festzustellen[1].

Zur Interpretation der eben genannten Erscheinungen nehmen mehrere Autoren eine spezielle Eigenschaft des Lungenparenchyms an, die mehr oder weniger präzisiert werden kann. So nimmt VIOLA (344) an, daß das verschiedene Verhalten der kollabierten Lunge von aktiven Tonusvariationen abhänge (was er zum großen Teil auf die Lungenelastizität bezieht). DUMAREST, MOLLARD und REYNAUD (279) erklären den Selektivpneumothorax durch die Eigenschaft, die die kranken Gewebe halten, eine *neue Kraft zu erlangen*, „die Retraktilität", was von einigen bestätigt, von anderen geleugnet wird.

Unseres Erachtens ist daran zu denken, daß bei der Expansion einer, einem Pneumothorax unterworfenen Lunge eine große Bedeutung nicht nur dem Lungentonus zukommt, der insofern er sich der Kompression entgegensetzt, ein rein muskulärer Tonus ist, sondern auch dem rhythmischen Dilatation-Kontraktion-Spiel, welches, mag es auch durch den Kollaps abgeschwächt sein, dennoch vorhanden ist. Dafür spricht die Tatsache, daß der Kollaps vor allem am Anfang schwer ist, wenn die Kontraktilität noch gesteigert ist, wie dies aus den zitierten experimentellen Untersuchungen hervorgeht, Wenn dem so ist, so kann man nicht ausschließen, daß in den erkrankten Gegenden, die von der Entzündung selbst erregten Muskelfasern eher eine langsame Kontraktion als mit dem Atemrhythmus in rhythmischer Weise einhergehende Dilatationen und Kontraktionen bewirken. Diese Zone zieht sich deshalb leichter zusammen, auch wenn die retraktile, von der Oberflächenspannung herrührende Kraft durch die Gegenwart von Exsudat in einigen Alveolen oder von Excret in den Bronchien kleiner sein wird.

Für den Pneumothorax insatiabilis lehnt LUCACER (302) auf Grund der von SIEPER[2] an sich selbst ausgeführten Untersuchungen die Frage einer einfachen Permeabilität der Pleura ab, wie es BURNAND (264) getan hat. Er nimmt vielmehr an, daß diese Erscheinung von einem Überwiegen eines dilatatorischen Muskeltonus infolge einer vagalen Hypertonie hin abhänge. Eine Bestätigung davon sollte im guten Erfolg beim Gebrauch von Atropin erblickt werden

[1] Es muß natürlich jeder falsche Eingriff, wie Lufteinblasung in die Lunge, oder einen Bronchus, ausgeschlossen werden.

[2] SIEPER (327) hat sich eine große Luftmenge in die völlig gesunde Pleura einführen lassen und einen vollständigen Kollaps festgestellt.

(LUCACER). Wir haben aber angenommen, daß dem Vagus die Funktion zukomme, eine rhythmische Dilatation-Kontraktion der Lunge anzuregen, so daß wir dieser Interpretation nicht vollständig beipflichten können. Die einfache muskuläre Hyperaktivität der Lunge kann die beobachtete Erscheinung erklären, wenn die Pleura gesund ist, andererseits, wie wir oben (s. Abschn. IV) gesehen haben, beeinträchtigt das Atropin auch direkt die Aktivität der glatten Lungenmuskulatur, was die Normalisierung jener Fälle von „Pneumothorax insatiabilis", wo Atropin wirksam wurde, vollkommen erklären kann.

Zusammenfassend glauben wir, daß all diese interessanten Erscheinungen im Verlaufe der Kollapstherapie vom verschiedenen Effekt abhängen, den die chronische Entzündung auf die erkrankte Zone ausübt, vom Kollaps und von den auf die Pleura ausgeübten Reizen, die auf den Tonus und auf die Kontraktilität der Lunge sich bemerkbar machen. Eine weitere Detailierung erscheint mir verfrüht, da ich der Meinung bin, daß wir in Bälde beim Menschen die Erscheinungen dieser so bedeutenden Funktion der Lunge registrieren werden können.

Nachtrag.

Verfasser glaubt nicht besonders darauf hinweisen zu müssen, daß im Vorstehenden keineswegs das Thema „Über Lungendynamik" erschöpfend behandelt worden ist. Es ist nicht nur der Raummangel dafür verantwortlich zu machen, sondern vielmehr war damit der Versuch unternommen worden, diese in letzter Zeit stark in den Vordergrund, aber nicht genügend erforschte Frage, übersichtlich darzustellen und auf die wichtigsten Arbeiten des Schrifttums hinzuweisen. Wenn einige einschlägige Fragen nicht ganz geklärt erscheinen sollten, so liegt der Grund darin, daß mehr auf das Problem, als auf eine endgültige Lösung mancher Fragestellungen Gewicht gelegt worden ist. Es ist klar, daß neuere Forschungen unsere Kenntnis in dieser Frage nicht nur bereichern werden, sondern daß erst auf Grund jener zu dieser Frage endgültig Stellung genommen werden kann.

III. Das alimentäre Fieber[1].

Von

HANS RIETSCHEL-Würzburg.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

Seite

Literatur 185
Die Geschichte des alimentären Fiebers 189
Ältere Theorien des Kochsalz- und alimentären Fiebers 192
Das alimentäre Fieber im Lichte neuerer Forschungen 195
Konzentrationsfieber und relatives Durstfieber 195
Die Beziehungen zwischen Wasser- und Wärmestoffwechsel beim alimentären Fieber 199
1. Der Wasserstoffwechsel des gesunden Säuglings 199
2. Der Wasserstoffwechsel beim einfachen Durst (ohne Eiweißzusatz) 200
3. Der Wasserstoffwechsel beim „Eiweißfieber“ 200
4. Entquellungsvorgänge 203
5. N-Stoffwechsel bei Eiweißanreicherungsfieber 203
6. Das Kochsalzfieber 204
7. Das Harnstoffieber 206
Pathogenese des alimentären Fiebers 207
1. Wärmestauungstheorie nach HEIM und JOHN 207
2. Austrocknungstheorie nach FINKELSTEIN 207
3. Wärmekumulationstheorie nach RIETSCHEL 209
Alimentäres Fieber und Intoxikation 216
Therapie des alimentären Fiebers und der alimentären Intoxikation 218
Das Neugeborenenfieber 220

Literatur.

BARTELS: Pathologische Untersuchungen. Greifswald. med. Beitr. **3**, 36 (1865).
BAUMECKER u. SCHÖNTHAL: Eiweiß- und Harnstoffieber. Z. Kinderheilk. **41**, 669 (1926).
BENEDIKT and TALBOT: Carnegie Inst. Washington Publ. **1914**, Nr 201.
BESSAU: Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Leipzig **1922**.
— ROSENBAUM u. LEICHTENTRITT: (1) Beiträge zur Säuglingsintoxikation. Mschr. Kinderheilk. Bd. 22, S. 33 u. 641. 1922. I. u. II. Mitt.
— — — Beiträge zur Säuglingsintoxikation. III. Mitt. Der nervöse Komplex. Mschr. Kinderheilk. **23**, 465 (1922).
BOSCH: (1) Mschr. Kinderheilk. **37**, 311 (1927). Diskussion.
— (2) Beitrag zur Kenntnis des Wasserhaushaltes im Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk. **38**, 149 (1927).
— (3) Beitrag zur Kenntnis der Physiologie des Wasserhaushalts im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **48**, 412 (1929).

[1] Als Anhang wird das Neugeborenen-Fieber behandelt, das prinzipiell auch ein „alimentäres Fieber“ ist.

BOSCH: (4) Ursache und Verlauf kurzfristiger und tagsperiodischer Schwankungen im Wasserhaushalt. Z. Kinderforsch. **49**, 361 (1930).
— (5) Über den Einfluß der Nahrung auf Wasserhaushalt und Wasserausscheidung im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **50**, 96 (1931).
BRATUSCH-MARRAIN: Über die Wasserausscheidung des Säuglings. Arch. Kinderheilk. **87**, 81 (1929).
COBLINER: Über die Wirkung von Zucker und Kochsalz auf den Säuglingsorganismus. Jb. Kinderheilk. **73**, 430 (1911).
CORCAN et KLEIN: Déshydration et syndrome cholériforme. Rev. franç. Pédiatr. **3**, 416 (1927).
CZERNY-KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Handbuch für Ärzte, 2. Aufl. Leipzig u. Wien 1925. (Ältere Literatur!)
DEBRÉ et LELONG: Les fièvres de lait séc. Presse méd., 10. Juni **1931**, No 49.
ECKSTEIN u. ROMINGER: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Atmung. Z. Kinderheilk. **28**, 1 (1921).
ECKERT, M.: Über die Wirkung erhöhter Eiweißkonzentration in der Säuglingsernährung. Z. Kinderheilk. **37**, 1 (1924).
EIMER: Untersuchungen über die Perspiration. Arch. f. exper. Path. **125**, 150 (1927).
FEER, E.: Die Ernährungsstörungen des Säuglingsalters und ihre Behandlung. Med. Klin. **1909**, Beih., Nr 1.
FIEGEL, L.: Zur Frage des enteralen Kochsalzfiebers. Jb. Kinderheilk. **108**, 122 (1925).
FINKELSTEIN: (1) Das alimentäre Fieber. Dtsch. med. Wschr. **35**, 191 (1909).
— (2) Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. u. 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1921, 1924.
— (3) Über die Bedeutung der Kuhmilchmolke für die Entstehung akuter diarrhoischer Ernährungsstörungen. Z. Kinderheilk. **39**, 1 (1925).
— (4) Über alimentäres Fieber. Mschr. Kinderheilk. **37**, 289 (1927).
— (5) Historische Bemerkungen zu dem Aufsatz von L. SCHÖNTHAL. Z. Kinderheilk. **46**, 501 (1928).
— (6) A. ABT u. E. ASCHENHEIM: zur Kenntnis des alimentären Fiebers. I. Mitt. Über das Eiweißfieber. Z. Kinderheilk. **49**, 31 (1930).
— (7) u. W. JONAS: Zur Kenntnis des alimentären Fiebers. 2. Mitt. Der N-Stoffwechsel beim Eiweißanreicherungsfieber. Z. Kinderheilk. **49**, 55 (1930).
— (8) Zur Kenntnis des alimentären Fiebers. 3. Mitt. Das Harnstoffieber. Z. Kinderheilk. **49**, 207 (1930).
— (9) u. E. WEIL: Zur Kenntnis des alimentären Fiebers. 4. Mitt. Das Kochsalzfieber. Z. Kinderheilk. **50**, 259 (1931).
— (10) u. WEIL: Zur Kenntnis des alimentären Fiebers. 5. Mitt. Zur Pharmakologie des Eiweiß- und Kochsalzfiebers. Z. Kinderheilk. **50**, 288 (1931).
— (11) Zur Kenntnis des alimentären Fiebers. 6. Mitt. Gibt es ein „reines" Durstfieber? Z. Kinderheilk. **50**, 630 (1931).
— (12) Zur Kenntnis des alimentären Fiebers. 8. Mitt. Hyperthermie oder Fieber? Z. Kinderheilk. **50**, 637 (1931).
— (13) u. NEUMANN: 9. Mitt. Über das Wesen der Pyramidonwirkung beim Eiweißfieber. Z. Kinderheilk. **51**, 667 (1927).
— (14) Bemerkungen zur Arbeit ROSENBAUMs über tierexperimentelle Exsikkose bei eiweißfreier Trockenkost. Mschr. Kinderheilk. **55**, 391 (1933).
FRANK, H. u. POGORSCHELSKY: Zum subcutanen Kochsalzfieber. Z. Kinderheilk. **43**, 549 (1927).
FREISE: Durstfieber bei konzentrierten Nahrungsgemischen. Mschr. Kinderheilk. **21**, 246 (1921).
FREUND, H.: Über das Kochsalzfieber. Arch. f. exper. Path. **65**, 225 (1911).
FREUND u. GRAFE: Stoffwechseluntersuchungen beim experimentellen NaCl-Fieber. Arch. f. exper. Path. **62**, 55 (1912).
GLANZMANN: Erfahrungen über Eiweißmilch und ihre Ersatzpräparate. Jb. Kinderheilk. **82**, 261 (1915).
GOEBEL: (1) Zur Frage des dynamischen Eiweißfiebers. Arch. Kinderheilk. **74**, 98 (1924).
— (2) Über physikalische Störungen der Wärmeregulation beim Säugling durch Eiweißüberfütterung. Arch. f. exper. Path. **102**, 188 (1924).

GRAFE: Pathologische Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Erg. Physiol. II **21**.
GYÖRGY: Wachstum, Aufbau, Stoffwechsel und Ernährung des gesunden Säuglings. Handbuch von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1.
HEIM u. JOHN: (1) Pyrogene und hydropigene Eigenschaften der physiologischen Salzlösung. Arch. Kinderheilk. **54**, 65.
— (2) Ein Beitrag zur Theorie des Salzfiebers. Mschr. Kinderheilk. **9**, 264 (1910/11).
— (3) Über die interne Anwendung von Salzlösungen bei Behandlung der akuten Ernährungsstörungen. Mschr. Kinderheilk. **6**, 561 (1908).
— (4) Wärmestauung und Salzfieber. Z. Kinderheilk. **3** (1911/12).
— (5) Die Thermoregulation des gesunden und ernährungsgestörten Säuglings. Jb. Kinderheilk. **73**, 266 (1911).
— (6) Das alimentäre Fieber. Z. Kinderheilk. **1**, 398 (1911).
HELLER: (1) Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1928**, 2146.
— (2) Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen. Erg. inn. Med. **36**, 663 (1929).
HEUBNER: Über Fieber nach intravenösen Injektionen. Münch. med. Wschr. **1911**, 2443.
HOFFMANN u. MEYER: Über parenterales Kochsalzfieber. Klin. Wschr. **3**, Nr 4 (1924).
HOLT, EMMET: (1) Amer. J. Dis. Childr. **1912**, Nr 4.
— (2) Amer. J. Dis. Childr. **1912**.
JAHR: Die Wasserbilanz des ernährungsgestörten Säuglings. Mschr. Kinderheilk. **42**, 287 (1929).
JOCHIMS, Z.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über das Molkenzuckerfieber. Z. Kinderheilk. **48**, 371 (1929).
JÜRGENSEN: Arch. klin. Med. **1**, 196 (1886).
KARELITZ, S. and B. SCHICK: Treatment of toxicosis with the aid of a continous intravenous dripot Dextrose solution. J. Dis. Childr. **42**, 781 (1931).
KATZENELLENBOGEN: Zur Theorie des Kochsalzfiebers. Mschr. Kinderheilk. **10**, 465 (1912).
KRAMÁR: Untersuchungen über die Pathologie der Säuglingsintoxikation. 1. Mitt. Jb. Kinderheilk. **114**, 356 (1926).
— Untersuchungen über die Pathologie der Säuglingsintoxikation. II. Mitt. Jb. Kinderheilk. 289 (1927).
LEVINE, WILSON u. KELLY: The insensible Perspiration in infancy and childhood. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 791 (1929).
LINSER u. SCHMID: Über den Stoffwechsel bei Hyperthermien (Versuche bei nicht schwitzenden Personen). Arch. klin. Med. **79**, 514 (1904).
MCKIM MARRIOT (1) Amer. J. Dis. of Childr. **20**, 461 (1920).
— (2) Zur Kenntnis der Ernährungsstörungen des Säuglingsalters. Mschr. Kinderheilk. **25**, 426 (1923).
MEYER, L. F. (1) Experimentelle Untersuchungen des alimentären Fiebers. Dtsch. med. Wschr. **35**, 194. (1909).
— (2) Die Bedeutung der Mineralsalze bei den Ernährungsstörungen. Verh. Ges. Kinderheilk. Salzburg **1909**.
— u. COHN: Wirkung verschiedener Salze beim Säugling. Z. Kinderheilk. **2**, 360 (1911).
MORAWITZ u. NONNENBRUCH: Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. Handbuch der Biochemie von OPPENHEIMER, 2. Aufl., Bd. 8, S. 256. 1924.
MORO: (1) Zur Frage des alimentären Fiebers. Jb. Kinderheilk. **85**, 400 (1917). (Literatur!)
— u. HIRSCH: (2) Untersuchungen über das alimentäre Fieber. Jb. Kinderheilk. **86**, 341 (1917).
— — (3) Weitere Untersuchungen über alimentäres Fieber. Jb. Kinderheilk. 88, 313 (1918).
— (4) Über die Intoxikation. Jb. Kinderheilk. **94**, 217 (1921).
MÜLLER, E.: Durstfieber bei Säuglingen. Berl. klin. Wschr. **1910**, 674.
NONNENBRUCH: Über die Bilanz des intermediären Wasser- und Kochsalzstoffwechsels und seine Beziehung zu den Serumproteinen. Z. exper. Med. **29**, 547 (1922).
NOTHWANG: Die Folgen der Wasserentziehung. Arch. f. Hyg. **14**, 272 (1892).
OROSZ: Zur Pathologie des Eiweißfiebers. Mschr. Kinderheilk. **40**, 110 (1928).
REICHE: Toxisches oder dynamisches Eiweißfieber? Z. Kinderheilk. **41**, 96 (1926).
REUTER u. SCHMITT: Untersuchungen über den Einfluß hoher oraler Eiweißgaben auf den Körper. Z. Kinderheilk. **38** (1924).
RIETSCHEL: (1) Über dynamisches Eiweißfieber. Klin. Wschr. **1923**, H. 1, 9.

RIETSCHEL: (2) Gibt es ein Freß-, Durst- und Schreifieber. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 49.
— u. STRIECK: (3) Über das alimentäre Fieber. Z. Kinderheilk. **43**, 106 (1927).
— PRINKE u. STRIECK: (4) Über Arbeits-(Schrei-)Hyperthermie bei Säuglingen. Z. Kinderheilk. **43**, 221 (1927).
— (5) Alimentäres Fieber. Med. Klin. **1927**, Nr 48/49.
— u. BECK: (6) Durshyperthermien und körperliche Arbeit. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 31.
— (7) Über alimentäres Fieber bei Säuglingen und Kleinkindern. Ther. Gegenw. **1928**, H. 5.
— (8) Zur Klärung der Entstehung des alimentären Fiebers. Z. Kinderheilk. **57** (1934).
ROMINGER: Über die Besonderheiten des Wasserhaushaltes im frühen Kindesalter. Klin. Wschr. **6**, Nr 8 (1927).
ROSENBAUM: Tierexperimentelle Exsikkose bei eiweißreicher Trockenkost. Mschr. Kinderheilk. **54**, 245 (1932).
RUDDER, DE: (1) Die Perspiratio insensibilis bei Säuglingen. I. Z. Kinderheilk. **45**, 404 (1928).
— (2) Die Perspiratio insensibilis beim Säugling. II. Z. Kinderheilk. **46**, 384 (1928).
SCHAEFFER: Interprétation physiologique des fièvres alimentaires. 7. Congr. Pédiatres Langue franç. Strasbourg 1931.
SCHICK, B.: Zur Behandlung der Toxikose im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **53**, 466 (1932).
SCHIFF, ELIASBERG u. BAYER: Zur Pathogenese der Ernährungsstörung beim Säugling. 4. Mitt.: Experimentelle Exsikkose und ihre Beziehung zum Toxikoseproblem. Jb. Kinderheilk. **106**, 263 (1924).
— u. KOCHMANN: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. Jb. Kinderheilk. **99**, 181 (1922).
SCHMITT, W.: Weitere Untersuchungen über die Entstehung der „dynamischen Eiweißhyperthermie". Arch. f. exper. Path. **106**, H. 89 (1925).
— u. ZOEPFEL: „Dynamische Eiweißhyperthermie". Z. Kinderheilk. **38**, 327 (1924).
SCHÖNFELD: Zur Lehre vom enteralen NaCl-Fieber. Arch. Kinderheilk. **72**, 120 (1923).
SPIEGLER: Über den Stoffwechsel bei Wasserentzug. Z. Biol. **41**, 239 (1901).
TOBLER: Zur Kenntnis des Chemismus akuter Gewichtsstürze. Arch. f. exper. Path. **62**, 431 (1910).
VEIL, H. W.: Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. Erg. inn. Med. **23**, 648 (1923).
VERZAR: Die Wirkung intravenöser NaCl-Infusion auf den respiratorischen Gaswechsel. Biochem. Z. **34**, 41 (1911).
WALINSKI: Über künstliche Hyperthermie auf physikalischem Wege und deren therapeutische Verwendung. Med. Klin. **1928**, Nr 13, 488.
ZUNTZ: Verdauungsarbeit und spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel. Med. Klin. **1910**. Nr 8/9, 309, 351.

Es ist das unbestrittene Verdienst von FINKELSTEIN (1) und seiner Schule, den Begriff des alimentären Fiebers geschaffen und sowohl klinisch gestützt wie experimentell ausgearbeitet zu haben. Vom Jahre 1906 an, wo dieses Wort zum erstenmal auftaucht, ist bis heute das Interesse für das alimentäre Fieber in der Pädiatrie immer vorhanden gewesen; und wenn auch in Deutschland in den letzten Jahren in der Literatur nur wenig darüber zu lesen war, so wurde in Frankreich gerade in der jüngsten Zeit die Frage um so lebhafter diskutiert; war doch 1931 das „alimentäre Fieber" das Thema, das einen vollen Tag auf dem französischen Pädiaterkongreß in Straßburg von Physiologen und Pädiatern behandelt wurde. Es ist deshalb wohl der Zeitpunkt gekommen, das große Schrifttum kritisch zu sichten. Wenn ich die Aufgabe übernehme, so geschieht es deshalb, weil ich selbst jahrelang in dieser Frage mitgearbeitet habe, und daher glaube ich, dazu berufen zu sein, selbst dann, wenn ich persönlich in dieser Frage eine Stellung einnehme, die von der Anschauung der meisten deutschen Pädiater abweicht.

Die Geschichte des alimentären Fiebers.

Der Ausgangspunkt für FINKELSTEIN, „ein alimentäres Fieber" ohne die direkte Mitwirkung von Bakterien anzunehmen, waren klinische Erfahrungen. Er sah besonders bei Säuglingen, die zuckerreiche Mischungen, so die zuckerreiche Buttermilch erhielten, subfebrile Temperaturen auftreten. TUGENDREICH [1], der zuerst klinisch darauf hinwies, sprach direkt von einem „Buttermilchfieber". Da mit der Entfernung des Zuckers das Fieber schwand, so war der Schluß zunächst naheliegend, daß der Zucker in direkter Beziehung zur Entstehung des Fiebers stand. „Nur um zu sehen, ob vermehrte Bakterientätigkeit oder eine Zuckerwirkung vorliege, wurde zu subcutanen Injektionen geschritten. Da auch dabei Fieber auftrat, so gewinnt die Vorstellung an Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei den kranken Kindern tatsächlich um ein „Zuckerfieber" handelte" [FINKELSTEIN (1)]. Aber nicht nur Zuckerinjektionen, sondern auch Kochsalzinjektionen (SCHAPS 1906) führten zur Temperatursteigerung. Die Tatsache, daß nach subcutaner Injektion von sterilen NaCl-Lösungen Fieber bei Säuglingen auftrat, hatte HUTINEL schon 1895 gemacht. Ja, er hat schon auf den typischen Verlauf dieses Fiebers hingewiesen, aber seine Beobachtung war in Vergessenheit geraten. Auch J. LANGE (1904) beobachtete Fieber nach Injektionen von 100—150 ccm 0,8 NaCl-Lösung + 0,1 Eukain, die er bei ischiaskranken Patienten anwandte. In 50% der Fälle trat Fieber auf. Er hielt dies Fieber für eine aseptische Reaktion nach mechanischer Gewebsläsion. UMBER (1906) sah dieses Fieber aus dem gleichen Anlaß, und wie BINGEL mitteilt, beobachtete KETTMANN leichte rasch vorübergehende Temperaturerhöhung bei Erwachsenen nach intravenöser Injektion von 300 ccm 0,9 NaCl-Lösung. Es ist leicht möglich, daß in der Literatur noch einige ähnliche Beobachtungen niedergelegt sind.

Der klassische Versuch des oralen Kochsalzfiebers, wie ihn die FINKELSTEINsche Schule beschrieb [L. F. MEYER (1)], verläuft etwa so: Ein junger, 2—3 Monate alter Säugling erhält statt der Milchnahrung 100 g einer 3—5%igen NaCl-Lösung. Nach ungefähr 2—4 Stunden beginnt ein Temperaturanstieg, der nach 6—8 Stunden seinen Höhepunkt erreicht, um nach 12—24 Stunden wieder abzuklingen. L. F. MEYER (2) erkannte, daß es das Na-Ion war, das die pyrogene Komponente darstellte. Denn mit Ca und K-Salzen in gleicher Konzentration gelang es nicht, Fieber zu erzeugen. Doch wurde zugleich gefunden, daß nicht alle Säuglinge in gleicher Weise reagierten, daß vielmehr junge Kinder (1—3 Monate) viel regelmäßiger Fieber bekamen als ältere, und ernährungsgestörte im allgemeinen leichter als gesunde. FINKELSTEIN und seine Schule sprachen von einem „alimentären Fieber", wobei sie sowohl das Zucker- wie das Salzfieber als „Salzwirkung" auffaßten.

FINKELSTEIN (1) versuchte nun dieses interessante „orale Zucker- und Salzfieber" weiter zu klären, und er kam 1908 zu dem Schluß, daß es „mit der Sicherheit eines Experiments bei darmkranken Säuglingen wenige Stunden nach Darreichung einer gewissen Dosis Zuckerwasser gelingt, die bis dahin afebrile Temperatur ins fieberhafte Niveau zu schieben etwa mit der Sicherheit,

[1] Wir folgen hier kurz der ausführlicheren historischen Darstellung über das alimentäre Fieber, die MORO (1) und CZERNY-KELLER gegeben haben. In Einzelheiten, besonders auch für die Literatur der älteren Arbeiten, sei auf ihre Arbeiten verwiesen.

als ob wir ihm eine Dosis Tuberkulin dargereicht hätten". Er lehnte dabei das Eiweiß als fiebererregenden Faktor strikte ab. „Entgegen aller Erwartung scheidet das Eiweiß vollkommen aus". Nur der Zucker ist die schädliche Noxe, denn „in Hunderten von Fällen haben wir uns von dem Zusammenhang zwischen Zucker und Fieber überzeugt". „Für mich steht es fest, daß (für das Fieber) kein anderer Bestandteil in Betracht kommt als eben nur der Zucker". Wichtig ist allerdings dabei seine Feststellung, daß dieses „Zuckerfieber" *nur bei ernährungsgestörten dyspeptischen, also durchfälligen Säuglingen* beobachtet wurde. Auch das orale Kochsalzfieber tritt besonders bei magendarmkranken Kindern auf, und zwar bedarf es nicht einmal immer konzentrierter Lösungen, schon bei physiologischer Kochsalzlösung ist dieses Phänomen zu beobachten.

Die Tatsache eines abakteriellen, alimentären Fiebers war in der Tat etwas ganz Neues. Das alimentäre Fieber erregte Aufsehen und die Beobachtungen FINKELSTEINS wurden in den nächsten Jahren nachgeprüft. Ein Teil der nachprüfenden Autoren konnte die Beobachtungen nicht bestätigen (WEILAND, ROSENTHAL, TIULPIN, THIEMICH, LÜDKE, VAN DEN VELDEN). Zum Teil wurden von diesen Autoren die Versuche an Erwachsenen angestellt. Aber die Reihe derer, die die Tatsache des alimentären Fiebers bestätigten, war größer. Hier sind einmal L. F. MEYER und RIETSCHEL (1908) zu nennen. Sie fanden, daß 60% aller Säuglinge, denen 20—50 ccm physiologische Kochsalzlösung subcutan injiziert wurde, mit Fieber (über 39° C) reagierten. Wurde aber der Kochsalzlösung kleinste Mengen von K- und Ca-Salzen (LOCKE-RINGER) zugefügt, so blieben die Fieberreaktionen aus; es gelang also die Lösung, wie die Autoren annahmen, zu „entgiften". DAVIDSOHN (1909) zeigte, daß intravenöse NaCl-Infusionen den gleichen pyretogenen Effekt als subcutane Injektionen aufwiesen; auch am Kaninchen konnte dieses Fieber nachgewiesen werden (DAVIDSOHN und FRIEDEMANN). Ebenso bestätigten FRIBERGER (1909), ROSENSTERN (1910), NOTHMANN (1911), HEIM und JOHN an Säuglingen und BINGEL (1911) an Erwachsenen die Fieberreaktion nach subcutaner bzw. oraler Zufuhr. Beim Zucker waren die Verhältnisse komplizierter. Subcutane Traubenzuckerinjektionen erzeugten beim Säugling meist Fieber.

Verabreichte man den Zucker oral, so trat in keinem Fall Fieber auf (COBLINER 1911).

Auch die Pharmakologen begann das Problem zu interessieren. FREUND stellte in 100 Kaninchenversuchen fest, daß nach Injektion von 20 ccm physiologischer NaCl-Lösung Fieber auftrat, und er bestätigte die MEYER-RIETSCHELsche Erfahrung, daß dieses Fieber nach intravenöser Injektion von RINGER-Lösung ausblieb. Diese Versuche wurden später von BOCK aus dem Laboratorium von W. HEUBNER (1912) bestätigt. Spätere Untersuchungen von FREUND und GRAFE zeigten jedoch wieder, daß auch die subcutane Injektion von RINGER-Lösung bei Kaninchen Fieber hervorrufen kann, ebenso die subcutane Injektion von Zuckerlösung. Die Erfahrungen waren bei den einzelnen Autoren so wechselnd, daß sich kein klares Bild gewinnen ließ.

Dazu kam, daß das Salzfieber nach subcutaner und intravenöser Applikation in Frage gestellt wurde; WECHSELMANN hatte bei Salvarsaninfusionen auch oft Fieber gesehen, und hatte beobachtet, daß, wenn ganz frisch destilliertes Wasser benutzt wurde, stets das Fieber ausblieb (sog. „Wasserfehler"). SAMELSON wendete diese Erfahrung WECHSELMANNS auf das subcutane Kochsalzfieber der

Säuglinge an, und in der Tat gelang es niemals bei Injektionen mit physiologischer NaCl-Lösung von ganz frisch dreimal redestilliertem Wasser Fieber zu erzeugen (17 Versuche). FRANK und POGORSCHELSKY haben diese Versuche in ausgedehntem Maße wiederholt und haben nachweisen können, daß bei Injektionen von gewöhnlichem destilliertem Wasser tatsächlich der „Wasserfehler" (durch bakterielle Verunreinigung des Wassers) besteht. Freilich konnte diese Erfahrung nicht das orale Salzfieber, sondern nur das nach subcutaner oder intravenöser Infusion auftretende Salzfieber diskreditieren.

Das sog. Zuckerfieber war zunächst in den Hintergrund getreten. FINKELSTEIN (2) kam in seinem Lehrbuch (2. Aufl. 1921) auf diese Frage zurück. Im großen ganzen ist er noch der gleichen Ansicht wie 1906. „Eine temperaturerhöhende und toxische Wirkung entfalten die Kohlehydrate auch bei reichlicher Ernährung nicht immer, sondern nur, wenn gleichzeitig Milch und Molke verabreicht wird, oder sich bereits im Darm befindet, und zwar um so leichter, je konzentrierter der Molkengehalt der Nahrung ist". An die Entstehung des alimentären Fiebers ist also auch die Molke in erheblichem Umfang beteiligt. „Das Eiweiß scheidet aus der Erörterung vollkommen aus." Doch wies LEOPOLD, ein Schüler FINKELSTEINS darauf hin, daß die orale Zuckerverabreichung (15 bis 30 g Zucker auf 100 g Wasser) an ernährungsgestörte Säuglinge nur bei bestehendem Durchfall und auch da nur in 50% zur Temperatursteigerung führt.

MORO und seine Schule (2, 3) haben dann 1917/1918 versucht, diese Frage nachzuprüfen und in exakten Versuchen experimentell zu klären.

Sie stellten fest, daß es sowohl ein echtes orales Kochsalzfieber, sowie trotz des „Wasserfehlers" ein solches nach subcutanen und intravenösen Infusionen gibt; daß zwar viele Beobachtungen von früheren Autoren unter diesen Wasserfehler fallen, daß aber an dem Vorhandensein eines echten Kochsalzfiebers nicht gezweifelt werden kann. Indessen betrachteten sie das Kochsalzfieber „als eine Sache für sich, die mit der Molken-Zuckerreaktion zwar gewisse äußere Ähnlichkeiten, aber keine wesentlichen Merkmale gemein hat". Kochsalz- und echtes alimentäres Fieber sind also nach MORO zwei völlig verschiedene Reaktionen. Für das „Molkenzuckerfieber", wie sie das Zuckerfieber FINKELSTEINS nannten, nehmen sie nach ihren Versuchen an, daß es nicht durch Zucker und Salze der Molke verursacht wird, sondern daß es stets an die Gegenwart von *Zucker und Molkeneiweiß* in der Nahrung gebunden ist. Sie beschuldigten in erster Linie also im Gegensatz zu FINKELSTEIN das *Eiweiß* (Albumin) in der Molke. Ja sie konnten Fieber mit toxischen Symptomen nach Zufütterung von Eiweiß (Wittepepton) bei kranken (dyspeptischen) Säuglingen erzeugen. Für sie — und wir wollen hier nur vom Fieber reden — ist also das alimentäre Molkenzuckerfieber eine *Eiweiß-* bzw. eine *Peptonvergiftung,* die durch eine erhöhte Darmdurchlässigkeit bedingt wird. Selbst mit Zufütterung von abiureten Gemischen (Caseinpepton) gelang es ihnen, Fieber bzw. einen toxischen Zustand bei Säuglingen zu erzeugen.

FINKELSTEIN (2) konnte sich diesen Argumenten nicht verschließen und er, der zuerst das Eiweiß als Noxe ganz abgelehnt hatte, mußte zugeben, daß zweifellos „die Gegenwart von Eiweiß für die Fieberentstehung gleich notwendig ist, wie die von Zucker und Molke". Doch hält er daran fest, daß dem nach Enteiweißung zurückbleibenden Molkenrest auch eine Rolle zufalle und „die

febrile Reaktion erst durch die Gegenwart aller drei Glieder gewährleistet sei“ [1]. JOCHIMS hat allerdings gemeint, daß die verschiedenen Methoden der Enteiweißung, die MORO einerseits und FINKELSTEIN andererseits anwandten, für das Fieber verantwortlich zu machen sind. Bei der Methode FINKEISTEINS bleiben in der albuminfreien Molke 0,45% Albumosen zurück, und diese möchte JOCHIMS für das Fieber verantwortlich machen.

FINKELSTEIN (3) ist 1925 nochmals bei Versuchen über die Entstehung akuter diarrhoischer Ernährungsstörungen im Säuglingsalter darauf zurückgekommen; er fand, daß bei Käseaufschwemmungen in gewöhnlicher Milch bzw. in Wasser bei gleichen Milchzuckerzusätzen „bei Molkemischung sehr viel leichter Durchfall mit Fieber entsteht als bei Wassermischung“. Im wesentlichen bestätigt also FINKELSTEIN damit klinisch die Ergebnisse von MORO, wenn er auch der enteiweißten Molke für den Fieberanstieg eine gewisse Rolle zusprechen möchte. Damit schien das Problem des alimentären Fiebers zu einem gewissen Abschluß gekommen zu sein. Klinisch war an einem oralen und parenteralen Salzfieber nicht zu zweifeln. Klinisch war das sog. „Molkenzuckerfieber“ einwandfrei bewiesen. Aber lagen hier wirklich Temperatursteigerungen verschiedener Art vor, wie MORO es behauptete oder war doch dieses Fieber etwas pathogenetisch Einheitliches? Und wie war es dann zu erklären? Bevor wir die klinischen Erfahrungen weiter besprechen, ist es geboten auf die theoretischen Vorstellungen der einzelnen Autoren einzugehen, wie sie sich die Entstehung dieses Fiebers dachten.

Ältere Theorien des Kochsalz- und alimentären Fiebers.

Es ist verständlich, daß zuerst FINKELSTEIN und seine Schüler (besonders L. F. MEYER) sich Vorstellungen über die Entstehung dieses „alimentären Fiebers“ machten. FINKELSTEIN (1) stellte sich vor, daß es die Aufgabe des Darmes sei, „die salzartigen Nährstoffe vor ihrer Aufnahme in den Stoffwechsel zu bearbeiten, zu entgiften, wenn ich so sagen darf, vielleicht dadurch, daß er sie an ein organisches Molekül anhängt“. Daneben nahm er auch ein Versagen der Leberfunktion an, die diese „Entgiftung“ zu bewerkstelligen hat.

„Auf physikalischem Wege werden die Zellen geschädigt und damit die Möglichkeit abnormer Zersetzung im Organismus geschaffen, die ihrerseits zu einer Störung der Wärmeregulation Veranlassung gibt.“

Nachdrücklichst wiesen sie mit Recht Einwände ab, daß das Fieber nach subcutanen Injektionen auf Gewebsverletzungen und Blutungen ins Gewebe zurückzuführen sei (GOFFERJE und MÖLLHAUSEN), da auf andere Weise hergestellte Gewebszertrümmerungen zu keinem Fieber führten (SOCHACZEWSKY). Auch das oral bedingte Salzfieber sprach gegen diese Anschauung. FREUND verglich das Kochsalzfieber mit dem Adrenalinfieber und nahm beim NaCl-Fieber eine Reizung des Sympathicus an. „Das NaCl-Fieber wäre demnach Symptom einer gewissen Neuropathie, die sich als Störung des Gleichgewichts im autonomen Nervensystem zugunsten des Sympathicus umschreiben ließe.“ Ganz besonders wies FREUND auf die Glycosurien hin, die man häufig bei diesem NaCl-Fieber fände (analog dem Adrenalinfieber). Die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels und des Eiweißstoffwechsels von Kaninchen nach

[1] FINKELSTEIN: Lehrbuch, 3. Aufl., S. 248. 1924.

Injektion isotonischer Lösungen (NaCl, RINGER, Zucker) ergaben (FREUND und GRAFE), „daß das hierbei auftretende Fieber die beiden charakteristischen Merkmale des *infektiösen* Fiebers besitzt: nämlich Steigerung der Wärmeproduktion und vermehrten Eiweißumsatz".

Zwei ungarische Forscher HEIM und JOHN stellten dagegen eine ganz neue Theorie auf. Sie wiesen mit Recht darauf hin, daß das Salzfieber besonders nach Verabreichung *konzentrierter* Lösungen auftritt, und so faßten sie „das Salzfieber als eine Wärmestauung" auf, „die durch eine vorübergehende Insuffizienz der Hautoberflächenverdampfung bedingt ist". Das eingeführte NaCl braucht Wasser zur Bindung und entzieht dies dem Organismus. Der Körper muß alsdann die Perspiratio insensibilis einschränken, dies führt zu einer Einschränkung der Wärmeabgabe und dadurch zur Wärmestauung, zur Temperatur.

Besonders gestützt hielten sie ihre Theorie durch die klinisch bekannte Tatsache, daß Wasserzufuhr beim Salzfieber in kürzester Zeit die Temperatur zur Norm zurückführt. Ferner führten HEIM und JOHN die Beobachtungen ERICH MÜLLERS über das „Durstfieber" an. E. MÜLLER hatte zwei junge ernährungsgestörte Säuglinge an die Brust einer Amme anlegen lassen, doch hatten diese wägemäßig nichts getrunken. Er hatte sie in dieser Hunger- und Durstperiode über einen ganzen Tag gelassen in der Hoffnung, daß die Kinder sich schließlich die Milch selbst aus der Brust holen würden. Da begann ein Säugling hoch zu fiebern. Auf Wasserzufuhr erfolgte rapider Rückgang der Körpertemperatur. E. MÜLLER glaubte daraus den Schluß ziehen zu können, „daß das Fieber eine direkte Folge der Säftekonzentration des Körpers" sei. „Wir möchten — so sagte er — es als ein alimentäres oder vielmehr negativ alimentäres Fieber auffassen, und es dem Salzfieber an die Seite stellen."

HEIM und JOHN (3, 4) dehnten diese an sich einfache Erklärung auf das „Molkenfieber" aus. Die Tatsache, daß dieses Fieber ja nur bei Dyspepsien zustande kam, wird von ihnen nun dahin ausgelegt, daß der Zucker nur dadurch pyrogen wirke, daß es durch die Dyspepsie zu Wasserverlusten durch den Darm komme und damit wieder zu einer Wärmestauung durch Drosselung der Wasser- bzw. Wärmeabgabe. Sie nahmen also kein Fieber an, sondern im Mittelpunkt stand das Versagen der physikalischen Regulation.

Die Theorie von HEIM und JOHN mußte zweifellos durch ihre Einfachheit verblüffen (TOBLER). Sie versuchten auch, die verschiedenen Formen des alimentären Fiebers (orales und subcutanes Kochsalzfieber, Molken-Zuckerfieber usw.) unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zu bringen. Sehr bald erschien aus der Klinik FINKELSTEINS eine Arbeit, die diese Theorie stark bekämpfte. Frl. KATZENELLENBOGEN wies mit Recht darauf hin, daß, wenn die Theorie von HEIM und JOHN richtig wäre, stets eine Verminderung der Perspiratio insensibilis eintreten müßte. Sie fand nun in ihren Versuchen keine Verminderung der Perspiratio insensibilis, sondern diese blieb trotz der Kochsalzzulage und wasserarmen Kost annähernd konstant. Freilich mußte KATZENELLENBOGEN zugeben, daß „der Einfluß der Form, in der Kochsalz gereicht wird, also der Lösungskonzentration, auf die HEIM und JOHN mit Nachdruck hingewiesen haben, auf die Entstehung des Kochsalzfiebers zweifellos besteht". Die Messung der Perspiratio insensibilis geschah auf dem sog. indirekten Wege, also mittels der Waage (bei genauer Wasserbestimmung von Urin und Kot). Diese Tatsache, daß die Perspiratio insensibilis während des Fiebers nicht verringert

war, eine Tatsache, die in späteren genauen Messungen durchaus bestätigt wurde, genügte, um die Theorie von HEIM und JOHN in dieser Form abzulehnen. Auch MORO diskutiert sie nicht ernsthaft, ja sie wird von ihm nur nebenbei erwähnt.

MORO faßt vielmehr das Kochsalzfieber ganz im Sinne FREUNDS als eine Sympathicusreizung auf. „Jedenfalls greift das Kochsalz (oral oder parenteral verabreicht) zentral und zwar in jenen Gebieten an, die unabhängig voneinander Wärme und Glykogenstoffwechsel (Hyperglykämie-Dextrosurie) regulieren. Von der individuell verschiedenen Empfindlichkeit hängt es dann ab, ob Temperaturerhöhung oder Zuckerausschwemmung mehr hervortritt. Am stärksten reagieren Kinder mit gesteigerter autonomer Labilität". Das Molkenzuckerfieber dagegen ist nach MORO toto coelo von dem Kochsalzfieber verschieden. Das echte alimentäre Fieber ist nach MORO der Ausdruck einer Pepton- bzw. einer Peptidvergiftung, als durch die geschädigte Darmwand die Durchlässigkeit für Eiweißprodukte erhöht wird, ja nach MORO ist dieses Fieber eine Teilerscheinung des echten alimentären Intoxikationszustandes (Toxikose) der Säuglinge.

FINKELSTEIN (2) hat sich einerseits den MOROschen Darstellungen nicht ganz verschließen können, andererseits versucht er, alimentäres Fieber und Kochsalzfieber unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zu bringen.

In der zweiten Auflage seines Lehrbuches heißt es, daß „es nach älteren und neueren Versuchen und im Hinblick auf die engen Beziehungen zwischen alimentärem Fieber und alimentärer Intoxikation zum Wasserstoffwechsel und Wasserhaushalt wahrscheinlich sei, *daß es sich um eine osmotische Schädigung der Orte des Eiweißabbaues im Anschluß an die Durchfälle handelt, die durch einen Wassermangel der Darmschleimhaut erzeugt wird und eine Hemmung der Hydratation des Nahrungseiweißes im Gefolge habe*". *Das Kochsalzfieber deutete* FINKELSTEIN *„als Ausdruck einer osmotischen Schädigung des Körpers, in erster Linie der Leber, die im Sinne einer Wasserentziehung aus den Parenchymzellen wirkt*" (S. 251). Er stellt sich alo den Vorgang so vor, daß es durch das NaCl zu Schädigungen der Leberzellen kommt und dadurch pyrogene Substanzen entstehen.

Dabei wies FINKELSTEIN schon auf das relative Durstfieber hin, auf das noch ausführlich eingegangen wird, das besonders bei eiweißangereicherten Nahrungen zustande kommt und das er ähnlich erklärt, zumal man es sowohl durch Eiweißreduktion wie durch Wasservermehrung zum Schwinden bringen kann.

Das *Zuckerfieber* erklärte FINKELSTEIN folgendermaßen: „Teils auf osmotischem Wege, teils durch den Reiz der Gärungsprodukte entsteht ein Flüssigkeitsstrom im Darm von innen nach außen, und damit ein Wassermangel im Epithel und Geweben, der den Abbau des in kaum verringerter Menge aufgenommenen Eiweißes stört und pyretogene Gruppen in den Kreislauf gelangen läßt." Die Vorstellungen von HEIM und JOHN, daß die Temperaturerhöhung physikalisch bedingt sei, wird aus den schon vorher erwähnten Gründen strikt abgelehnt. Aber die Erkenntnis, daß in allen Fällen, wo das alimentäre Fieber (Molken-Eiweiß-Zuckerfieber, Kochsalzfieber) in Erscheinung tritt, ein Wassermangel der Gewebe vorhanden ist, diese klinische Tatsache drängt sich auch FINKELSTEIN auf, und dieser Wassermangel steht schon bei ihm im Mittelpunkt der Pathogenese sämtlicher Formen des alimentären Fiebers (im

Gegensatz zu MORO). FINKELSTEIN stellt also jetzt, wie HEIM und JOHN die Wasserentziehung in den Geweben in den Vordergrund, will aber die Temperaturerhöhung nicht physikalisch bedingt ansehen, sondern als echtes Fieber betrachten.

Das alimentäre Fieber im Lichte neuerer Forschungen.

Konzentrationsfieber und relatives Durstfieber[1].

Als die konzentrierten Milchmischungen in die Ernährung des Säuglings Eingang fanden, ergab es sich, daß häufiger ein Fieber beobachtet wurde, das auf Wasser prompt verschwand. Dieses Fieber nannte man „Konzentrationsfieber" oder „relatives Durstfieber". Eine solche Temperaturerhöhung kam dann zum Vorschein, wenn der Gehalt der Nahrung an Trockensubstanz eine gewisse Höhe überschritt, wenn also dem Stoffwechsel das zur Umsetzung nötige Wasser nicht genügend reichlich angeboten wurde. Dabei stellte sich bald heraus, daß nicht alle Nährstoffe konzentriert gegeben, gleichmäßig die Temperatur ansteigen ließen. Vielmehr trat das Fieber auf, 1. besonders wenn das *Eiweiß* in der Nahrung angereichert wurde, 2. bei molkenreichen Gemischen (besonders Kuhvollmilch) und 3. endlich fast regelmäßig, wenn zu solchen Nahrungen starke Flüssigkeitseinschränkung dazu kam. Jeder Faktor an sich konnte schon Fieber erzeugen; um so leichter kam das Fieber zustande, wenn alle 3 Bedingungen erfüllt waren.

Die Einführung der Eiweißmilch durch FINKELSTEIN und daran anschließend die Verwendung der Eiweißpräparate Larosan, Plasmon zur Behandlung der Dyspepsie brachte es mit sich, daß eiweißreiche Nahrungsgemische vielfach an Säuglinge verfüttert wurden. Dazu kam, daß immer mehr konzentrierte Nahrungen (MOROS Buttermehlvollmilch, PIRQUETS DUBO u. a.) in die Diätetik der Säuglinge eingeführt wurden; die Verabreichung dieser Mischungen ließ nun dieses eigentümliche Fieber öfter in die Erscheinung treten. Schon 1909 hatte FEER vielleicht dieses konzentrierte Fieber gesehen, als er mitteilte, daß „warm gehaltene, sonst aber gesunde Säuglinge, die reichlich Vollmilch bekamen, Fiebersteigerungen erkennen ließen". Dieses Fieber, für das keine Ursache zu finden war, verschwand mit der Änderung der Ernährung. Sicheres Eiweißfieber hat zuerst EMMET HOLT (1912) beschrieben. Die Nahrung enthielt 6% Eiweiß, und eine solche Nahrung ist durchaus imstande, Temperatursteigerungen zu erzeugen. Auch GLANZMANN erwähnt bei Eiweißfütterungen dieses alimentäre Eiweißfieber.

Auf diese Fiebersteigerungen bei konzentrierten Nahrungsgemischen machte dann weiter E. FREISE aufmerksam.

Er schildert diese Zustände folgendermaßen: „Bei einer Reihe von Kindern, die wir mit Buttermehlbrei und Buttermehlvollmilch ernährten, beobachteten wir bei mehreren unmittelbar oder bald nach dem Absetzen auf diese Nahrung Temperatursteigerungen bis auf 40° und darüber. Gleichzeitig zeigten sich in einigen Fällen weitere Veränderungen. Die betreffenden Kinder wurden entweder apathisch, ja leicht somnolent oder aber unruhig und mißlaunig. Die zuvor in normaler Weise spiegelnde feuchte Oberfläche der Mundschleimhaut wurde matter und trockener und zugleich zunehmend gerötet, und es entwickelte sich unter allmählich stärkerem Hervortreten der Papillen das Bild der belegten

[1] Selbstverständlich gehört hierher das Neugeborenen- (sog. transitorische) -Fieber. Wir gehen aber in dieser Arbeit auf dieses Fieber nicht ein, sondern bringen das Neugeborenen-Fieber im Anhang in einer gesonderten Besprechung.

Zunge. Bei einem Patienten trat auffallende Rötung der Gesamthautoberfläche in Erscheinung. Meist, aber nicht gesetzmäßig, begleitete den Temperaturanstieg eine Gewichtsabnahme. Der Stuhl blieb unverändert gut, ausnahmsweise trat eine mäßige Vermehrung der Entleerungen auf. Im Harn wurde in einem Falle das Auftreten von Erythrocyten beobachtet. Die vergeblichen Bemühungen, als Fieberursache eine Infektion oder Überhitzung zu finden, veranlaßten uns, den Wasseranteil der im übrigen unveränderten Nahrung zu erhöhen mit dem Erfolg, daß regelmäßig die Temperatur prompt abfiel und die geschilderten Erscheinungen sich handgreiflich besserten oder zur Norm zurückgingen. Auch durch Waschungen und feuchte Packungen waren die Temperatursteigerungen stark, wenn auch nur vorübergehend beeinflußt. Wir haben dann im Verfolg dieser Beobachtungen bei den Kindern, die auf Buttermehlvollmilch und Buttermehlbrei in dieser Weise reagierten, das Auftreten der genannten Symptome, insbesondere die Temperaturerhöhung bei Ernährung mit den konzentrierten Nahrungsgemischen wiederholt hervorrufen und nach Wasserzufuhr ebenso wieder beheben können". FREISE versuchte, denselben Kindern die gleiche Vollmilch zu geben, wobei sie nicht fieberten; erst wenn die Vollmilch calorisch (hier mit Fett und Kohlehydrate) angereichert war, trat Fieber auf. Er teilte indes diese Erfahrungen mit, ohne sie weiter zu verfolgen oder zu klären.

Es war RIETSCHEL, der diese Versuche aufnahm und sie weiter bearbeitete.

Der Grundversuch für das *Eiweißanreicherungsfieber* oder der Eiweißhyperthermie ist der folgende [RIETSCHEL (1)]:

Ein Säugling von 3—4 Monaten wird auf eine Grundnahrung eingestellt, bei der er mit normalen Temperaturen gut gedeiht und zunimmt, wobei aber die täglich angebotene Wassermenge sich an der unteren Grenze des Optimums befindet (das sind 100—120 ccm pro Kilo). Am besten eignet sich hierfür die von MORO empfohlene Buttermehlvollmilch, die wir in der Menge von 450—500 g pro Tag gaben (Vollmilch, 5% Mehl, 5% Butter und 7% Zuckerzusatz). Ersetzt man nun das Fett und zum Teil das Kohlehydrat durch isodyname Mengen Eiweiß (8—10% Plasmonzusatz), so tritt bald eine Temperatursteigerung auf. Diese Temperatursteigerung wird durch Wasserzugabe in kürzester Zeit zum Verschwinden gebracht, selbst wenn man neben der erhöhten Wasserzugabe das Eiweiß weiter gibt. Entzug des Eiweißes hat die gleiche, allerdings nicht so schnell eintretende Entwärmung zur Folge. Weiter kann man beobachten, daß diese Temperatursteigerung um so leichter zustande kommt, je molkenreicher die Nahrung ist. Ersetzt man z. B. einen Teil der Kuhmilch durch Frauenmilch, eine eiweiß- und molkenarme Nahrung, so genügt dies unter Umständen, die Temperaturerhöhung nicht zustande kommen zu lassen.

FINKELSTEIN unterscheidet neben diesem Eiweißnahrungsfieber das sog. „Dursteiweißfieber".

Beim *Dursteiweißfieber* ist zur Entstehung ein wirklicher, nicht nur ein relativer Wassermangel die Vorbedingung. Hier können die Mengen Eiweiß, die gereicht werden, relativ klein sein, auch hier ist die Folge ein Durstzustand und damit ein Fieber.

Dieses Dursteiweißfieber ist schon lange in der Literatur bekannt. Schon 1865 haben BARTELS und 1886 JÜRGENSEN über derartige eigenartige Versuche berichtet.

Letzterer hat bei Kranken, die eine sog. Schrothkur, d. h. eine Durstkur, gebrauchten, sehr anschaulich ein solches „Durstfieber" beschrieben. Er berichtet über zwei Kranke, von denen der eine täglich etwa 170 g Fleisch, der zweite etwa 340 g Fleisch erhielt, dazu jeder 350 g Rotwein und außerdem trockene Semmel ad libitum. Diese Kost wurde 6 Tage ohne weitere Flüssigkeitszugabe durchgeführt. Die Gewichtsabnahmen betrugen in diesen

Tagen etwa 4 kg. JÜRGENSEN betont wörtlich, daß, „um eine Schrothkur durchführen zu können, es notwendig sei, den Kranken im geschlossenen Zimmer zu isolieren; denn die Kranken versuchen in den letzten Tagen alles, um sich Flüssigkeiten zu verschaffen, so schwer leiden sie unter dem Durstzustande". Dabei wurden Temperaturen von 38,5, 39, ja 40° beobachtet, wobei die Exacerbation meist abends eintritt. Dabei war es „auffallend, daß nach Genuß von wenig Wasser (1 Glas von 200 ccm) das Thermometer bald darauf weniger zeigte. Die Verminderung betrug auf diese geringe Wasserzufuhr 1°".

Hier dürften wir wohl ein echtes Durstfieber vor uns haben, und besonders fieberte jener Kranke hoch, der solch große Fleischdosen (340 g) daneben erhielt.

Sehr interessant ist es nun, wie das *Allgemeinbefinden* der *Erwachsenen* nach so hohen Eiweißgaben ist. Mein Schüler SCHMITT hat diesen Selbstversuch unternommen. Er nahm bei einer gemischten Kost in Gesamtcalorienmenge von etwa 2900 Calorien und 1650 g täglicher Gesamtwasserzufuhr 320 g Plasmon täglich auf, die mit in die 2900 Calorien miteingerechnet sind. Er schildert sein Befinden folgendermaßen:

„Der erste Nachmittag brachte subjektiv kaum mehr als ein recht angenehmes Wärmegefühl, das die an diesem Tage relativ niedrige Außentemperatur, im Gegensatz zu den Beobachtungen der Anwesenden, gar nicht empfinden ließ. Gegen Abend steigerte sich das Wärmegefühl jedoch zusehends und wurde durch Hitzeandrang zum Kopf fast unangenehm. Die Haut fühlte sich dabei noch kaum wesentlich erwärmt an. Es bestand mäßiger Durst bei trockenem Munde. Die Temperatur (anal) um 7 Uhr 15 Min. abends 38,1, hielt sich bis etwa 10 Uhr auf dieser Höhe, um dann langsam bis gegen 4 Uhr morgens zur Norm zurückzukehren. Bis dahin hielt auch das Wärme- und Durstgefühl an und verhinderte das Einschlafen. Der Zustand war wie in heißen Sommernächten, in denen man nicht die dünnste Decke duldet und sich ruhelos von einer Seite zur anderen wälzt, bis endlich die kühlere Morgenluft den ersehnten Schlaf bringt. Am Morgen wurde mit den Eiweißgaben weiter gefahren, wieder traten rasch innerliche Wärme, Austrocknung der Mundschleimhaut und empfindlicher Durst auf bei sonstigem körperlichen Wohlbefinden. Die Temperatur erreichte bereits um 11 Uhr 38° und stieg ständig langsam weiter. Um 12 Uhr mittags wurde in den zweiten Versuchstag eingetreten, an dem bis 7 Uhr abends neben 270 g Fleisch, 215 g Plasmon genommen wurden. Innere Hitze, Durst, Trockenheit im Munde stiegen immer mehr und wurden recht unangenehm empfunden. Allmählich trat stärkere Durchblutung der Haut, namentlich auch Blutandrang zum Kopfe auf; die Haut fühlte sich zunehmend wärmer und wärmer an; die Kollegen, die sich davon überzeugten, staunten über den enormen Grad von Wärmestrahlung, den der Körper aufbrachte, um sich der ihm aufgedrungenen Hitze zu entledigen. Der starke Durst bewies, daß alle verfügbaren Wasservorräte herangezogen wurden, um die Hitze zu coupieren, schließlich kam es sogar noch zu deutlicher, wenn auch geringer Schweißbildung an Stirn und Händen, während das innere Wärmegefühl einen ganz beängstigenden Grad erreicht hatte. Dabei war die Temperatur anal erst gegen 5 Uhr auf 38,9 gelangt und ging auch nicht weiter in die Höhe bis 7 Uhr abends. Stärkstes Wärmegefühl, enormer Durst, Trockenheit der Schleimhäute, stark durchblutete Haut (namentlich des Gesichts), die sich ganz heiß anfühlte; geringe, aber deutliche Schweißbildung, die um so bemerkenswerter ist, als der an sich wasserarme Körper an beiden Eiweißtagen durch den Urin allein viel mehr Wasser verlor als die Gesamteinnahme betrug (Harnstoffdiurese); beschleunigter Puls, eingenommener Kopf, etwas dyspnoische, vertiefte Atmung. Das subjektive Befinden glich ganz dem, das man etwa im stark erhitzten Dampfbad hat.

Um 7 Uhr 15 Min. abends wurde nun in rascher Folge Wasser in großen Mengen gegeben (insgesamt 2 Liter), die Eiweißgaben dagegen in der bisherigen Höhe fortgesetzt. Der Erfolg war ein augenblicklicher. Ein profuser Schweißausbruch brachte ganz wesentliche Erleichterung und stürzte die Temperatur sofort auf 38,4, um 9 Uhr 35 Min. war sie auf 37,9, um 10 Uhr 15 Min. auf 37,4 gesunken; um 12 Uhr nachts war auch subjektiv vollkommene Entwärmung eingetreten und erquickender Schlaf trat ein. Am nächsten Vormittag wurden erneut von 8 Uhr 15 Min. bis 11 Uhr neben 40 g Käse 100 g Plasmon genommen, dazu Wasser nach Belieben, mit dem Erfolg, daß das subjektive Befinden ein sehr gutes blieb, die Temperatur sich nicht über 37,4 erhob. Das Wärmegefühl, das dabei empfunden wurde,

wurde nie unangenehm, der Körper konnte sich bei reichlichem Wasservorrat der überschüssigen Hitze bequem entledigen“ [1].

Dieses „Eiweißfieber“ wurde nun immer wieder beobachtet und an der Tatsache, daß Wassereinschränkung bei gleichzeitiger Eiweißzugabe Fieber hervorruft, war nicht zu zweifeln. Die Franzosen DEBRÉ und LELONG beschrieben das sog. „fièvre de lait sec“, das bei Zugabe von Trockenmilch mit wenig Wasser auftrat. Es fällt dieses fièvre de lait sec unter das Eiweißfieber. Wir sehen deshalb von einer besonderen Besprechung ab.

Verringern wir z. B. die Flüssigkeitszufuhr beim Säugling auf 50 ccm pro Kilo, dann genügen schon sehr geringe Eiweißmengen, um das Fieber auftreten zu lassen, insbesondere, wenn das Eiweiß in einem relativ salzreichen Gemisch (Kuhmilchmolke) gegeben wird. „Auch bei einer so eiweißarmen Flüssigkeit wie Molke allein (0,3% Eiweiß) ist dann Fieber möglich“. Gibt man reichlich Eiweiß zur gewöhnlichen Nahrung, so fiebern nicht alle Säuglinge. Wir stimmen hier mit FINKELSTEIN (6) überein, daß bei einem *Drittel* der Kinder das Fieber ausbleibt. Besonders leicht bleibt das Fieber aus, wenn das Kind ungedeckt daliegt, also abkühlt [BOSCH, FREISE, RIETSCHEL (3)] ein Zeichen, daß die mehrgebildete Wärme durch Strahlungsenergie leichter abgegeben werden kann.

FINKELSTEIN (6) unterscheidet ein subakutes und ein akutes „Eiweißanreicherungsfieber“. Bei ersterem steigt die Temperatur nach Beginn der neuen Ernährungsweise staffelförmig an, um bei einer relativ geringen Höhe von 37,5—38,5 zu verharren. Das akute Eiweißanreicherungsfieber erreicht meist erst nach einigen Tagen fieberlosen Verlaufs unter steiler Gewichtsabnahme seinen höchsten febrilen Bestand; doch besteht Neigung zu Remissionen. Mit Recht weist derselbe Autor darauf hin, daß die Gründe hierfür einmal in den quantitativen Verhältnissen der Nahrung liegen, sodann ist die Art der Darreichung von Bedeutung, insbesondere ob die Zulagen allmählich steigen, oder gleich zu Beginn eine beträchtliche Menge gegeben wird. Im ersten Fall können die gleichen, ja selbst hohe Dosen Eiweiß ohne Einfluß auf die Temperatur bleiben; im zweiten Falle sofort Fieber auslösen. „Offenbar entscheidet hier der Umstand, ob dem Stoffwechsel Zeit gelassen wird, sich den veränderten Verhältnissen anzupassen.“

Das Allgemeinbefinden ist bei Säuglingen unter hoher Eiweißzulage im allgemeinen anfangs wenig gestört. Nur wenn Zeichen erhöhter Austrocknung auftreten (Schatten um die Augen) werden die Kinder unruhiger, besonders die höher Fiebernden. Was die Atemfrequenz angeht, so ist bei eiweißangereicherter Nahrung kaum eine erhöhte Atemfrequenz zu finden, so lange kein Fieber auftritt (Durchschnitt 50 Atemzüge in der Minute). Mit dem Eintritt des Fiebers steigt die Zahl der Atemzüge ebenso wie die Tiefe. Meist besteht Obstipation. FINKELSTEIN (9) hat öfters Durchfall gesehen; wir können dies nicht bestätigen, doch weisen wir darauf hin, daß sicher nicht alle Eiweißarten gleichartig sind. So wurden in der PIRQUETschen Klinik bei Verfütterung von Albulactin (Kuhmilchalbumin), das anscheinend sehr schlecht resorbiert wird, stets Durchfälle beobachtet (ECKERT).

[1] Man beachte diese Schilderung des sog. „Freßfiebers“, wie ich es genannt habe. All diese beschriebenen subjektiven Empfindungen treten nicht beim echten Fieber, sondern nur bei Überhitzung auf. Man kennt aus eigener Erfahrung bis zu einem gewissen Grad dieses Wärmegefühl, wenn man z. B. eine sehr reichhaltige eiweißreiche Mahlzeit mit Alkohol (besonders im Sommer) genossen hat.

Auftreten von Eiweiß und Zylinder im Urin ist sehr selten anzutreffen; nur CORCAN und KLEIN heben diese Beobachtung bei starker Konzentrierung der Nahrung hervor; FREISE hat Erythrocyten im Urin beobachtet.

Mit diesem relativen Durstfieber wurde die Frage des „alimentären Fiebers" aber noch komplizierter. Der Nachweis, daß das alimentäre Fieber bei den akuten Dyspepsien mit dem Nahrungseiweiß in inniger Beziehung steht, war durch MORO und seine Schule erbracht worden. Über die Pathogenese dieses Fiebers gingen die Ansichten auseinander; während MORO und seine Schule dabei an biogene Amine dachten, die aus der Nahrung stammend vom Darm aus resorbiert werden, hatten andere Coliendotoxine angenommen, die vom Darm in den Kreislauf gelangten und Fieber erzeugten. Für das Eiweißanreicherungsfieber stieß diese letztere Vorstellung schon auf Schwierigkeiten. Immer mehr wurden aber Stimmen laut und traten dafür ein (bes. RIETSCHEL), daß „das Fieber eine Austrocknungserscheinung ist", daß jedenfalls die *Wasserverarmung des Organismus* die *eigentliche Vorbedingung* für das Auftreten von Fieber sei.

Um uns aber einen Einblick in die Pathogenese des alimentären Fiebers zu ermöglichen, ist es nötig, die Klinik der einzelnen Fieber (durch Eiweiß, Kochsalz usw.) genau zu analysieren. Auch hierbei haben neben anderen Autoren FINKELSTEIN und seine Schule ein großes Verdienst.

Die Beziehungen zwischen Wasser- und Wärmestoffwechsel beim alimentären Fieber.

1. Der Wasserstoffwechsel des gesunden Säuglings.

Vergleicht man den Wasserstoffwechsel des Säuglings mit dem des Erwachsenen, so ergeben sich hier prinzipielle Unterschiede, auf die kurz hingewiesen werden soll.

Die außerordentlich wasserreiche Ernährung des Säuglings bringt für das Brustkind wie für das künstlich genährte Kind eine gewaltige Belastung des Wasserhaushaltes. Unter Hinzurechnung des Oxydationswassers und des gewöhnlichen Wasserangebotes kommt man für den Erwachsenen zu einer Wassermenge von etwa 41,9 g pro Kilo Körpergewicht, für den Säugling zu einer Menge von 158—172 g pro Kilo Körpergewicht, die ihnen in 24 Stunden zur Verfügung stehen (GYÖRGY), d. h. der Säugling hat pro Kilo einen mindestens 4mal so großen Wasserbedarf als der Erwachsene. Dabei verläßt etwa bei gewöhnlicher Ernährung die Hälfte des zugeführten Wassers renal den Organismus, die andere Hälfte wird extrarenal ausgeschieden. Natürlich kann dies je nach Angebot und Zustand des Kindes etwas wechseln.

Durch die Untersuchungen von DE RUDDER in unserer Klinik, die unabhängig von ihm später auch von LEVINE, WILSON und KELLY bestätigt wurden, ergibt sich, daß die Perspiratio insensibilis beim Säugling als eine Funktion zweier Variablen, der Trinkmenge und der Energiezufuhr erscheint[1]. Steigerung jeder dieser beiden führt zur Steigerung der Perspiration. Ferner zeigte DE RUDDER, daß die Steigerung der Perspiration sich als ausgesprochen abhängig von der verfügbaren, d. h. der zugeführten Wassermenge erwies. Bei einer 700 ccm übersteigenden Trinkmenge bewirkt ein Energiezuwachs von etwa 100% einen

[1] Luftfeuchtigkeit, Alter, Gewicht des Kindes treten gegenüber diesen beiden Faktoren völlig in den Hintergrund.

Perspirationszuwachs von 100%, bei sinkendem Flüssigkeitsangebot kann sich mit der Steigerung der Energiezufuhr zunehmend weniger in der Perspiration auswirken, es kommt zu einer stärkeren Divergenz von Energiezufuhr und Perspirationsanstieg.

Auch die einfachen Methoden der Wägung im Bilanzversuch [BOSCH, BRATUSCH-MARRAIN, FINKELSTEIN (6)] haben diese Verhältnisse bestätigt. Die Perspiration dient dabei nicht allein der Regulation des Wärmehaushaltes, sondern sie ist ebenso eine Funktion des Wasserhaushaltes, so daß die Perspiration sich ganz darnach einstellt, je nachdem Wasserüberfluß oder Wassermangel besteht. Dabei ist weiter daran festzuhalten, daß eine zentral bedingte Regulation besteht, durch die der Organismus seinen normalen Wasserstoff wechsel regelt.

2. Der Wasserstoffwechsel beim einfachen Durst (ohne Eiweißzusatz).

Im allgemeinen geht die Harnsekretion bei Durst parallel mit der Flüssigkeitsverminderung einher. Der Harn wird konzentrierter und spärlicher sezerniert. Die Perspiratio insensibilis ist im reinen Durstzustand im allgemeinen vermindert, doch bleibt diese Verminderung mit zunehmendem Durst hinter der Verminderung der Zufuhr immer mehr zurück, d. h. der Anteil der Perspiratio insensibilis an der Regulierung des Wasserhaushaltes wird um so geringer, je weniger Wasser dem Körper zur Verfügung steht (BRATUSCH-MARRAIN, DE RUDDER). Die Schweißsekretion ist bei mäßigem Durst im allgemeinen nicht vermindert, nur bei hochgradigem Durst kommt es zur Verminderung der Schweißsekretion; doch ist nach BRATUSCH-MARRAIN schon ein Versagen der Regulation vorhanden, wenn die Verminderung der Schweißsekretion einsetzt, d. h. wenn der Körper zelleigenes Wasser zur Deckung des Bedarfes für die Ausscheidung heranholt.

3. Der Wasserstoffwechsel beim „Eiweißfieber".

Was geschieht nun, wenn täglich Eiweiß der Nahrung zugefügt wird? Daß Zugabe von Eiweiß den Wasserbedarf des Organismus beim Menschen steigert, drückt sich schon darin aus, daß erheblicher Durst entsteht. Verfolgt man die tieferen Gründe für den vermehrten Wasserbedarf, so kann man folgendes sagen: 1. Bei der Verbrennung des Eiweißes wird weniger Wasser frei, als dies bei Fetten und Kohlehydraten der Fall ist. 2. Durch die Verbrennung des Eiweißes wird mehr Wärme gebildet (spezifisch-dynamische Quote) und die Abgabe dieser spezifisch-dynamischen Wärme findet ausschließlich durch Wasserverdunstung (Perspiratio insensibilis) statt, denn der Säugling kann nur sehr schwer seine Wärmeabgabe durch Leitung oder Strahlungsabgabe vermehren (SCHAEFFER). 3. Wirkt der entstandene Harnstoff als Diureticum, also wasserentziehend.

Um 1 g Harnstoff auszuscheiden, bedarf es etwa 50 g Wasser (SCHAEFFER). „Nehmen wir nun", sagt SCHAEFFER, „an, ein Säugling bekommt 10 g Eiweiß, die die Menge von 2,75 g Harnstoff ergeben. Um diesen Harnstoff in einer Konzentration von 20‰ auszuscheiden, wären 137,5 g Wasser notwendig.

10 g Eiweiß machen im Organismus frei:

1. 40 Calorien Verbrennungswärme, von denen ein Viertel durch Wasserverdunstung abgegeben wird. Dafür braucht der Organismus $\frac{10}{0{,}5 \text{ g Cal.}} = 17{,}9$ Wasser.

2. Sodann werden etwa 12 Calorien durch die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung frei, die völlig durch Wasserverdunstung abgegeben werden müssen, und dies erfordert 20,3 g.

Die Menge Wasser, die durch die Eiweißverbrennung frei wird, beträgt nur 4,13 g für 10 g Eiweiß und 1,66 g für die 3 g Zucker, die nötig sind, um die spezifisch-dynamische Wirkung zustande zu bringen (AUBEL). Daher ergibt sich folgende Rechnung:

$$(137{,}5 + 37{,}3) - (4{,}13 + 1{,}66) = 169 \text{ g},$$

d. h. 16,9 g Wasser kommt auf das eingeführte Gramm Eiweiß als Harnwasser, wenn das Kind den Harnstoff in einer Konzentration von 2% ausscheidet"[1].

SCHAEFFER fährt nun weiter fort: „Wenn nun der Säugling eine ungenügende Menge Wasser erhält, um seine Funktionen zu erfüllen, wird dann der Organismus die Ausscheidung des Harnstoffs der Perspiratio insensibilis opfern, oder wird er das disponible Wasser auf die Urinsekretion werfen, selbst auf Kosten seiner Eigenwärmeregulation? Die Erfahrung zeigt", so fährt SCHAEFFER fort, „daß *im Fall des Wassermangels die renale Ausscheidung den Vortritt erhält, sie wird immer zuerst befriedigt*".

Gibt man einem Säugling zur gewöhnlichen Nahrung eine Eiweißzulage, so kommt es durch die erhöhte Wärmeproduktion stets zu einer erhöhten Perspiratio insensibilis, wobei besonders im Anfang Harnwasser eingespart wird. Zeitweilig wird allerdings die Diurese so gesteigert, um den im Überschuß gebildeten Harnstoff auszuscheiden. Der Mehrbedarf an Wasser ist in der Tat recht erheblich, wobei renale und extrarenale Wasserausscheidung in direkter Beziehung stehen.

Wird nun weiter Eiweiß in vermehrter Menge zugeführt, ohne daß gleichzeitig mehr Wasser gegeben wird, so müssen Änderungen der normalen Ausscheidung des Wassers vor sich gehen. Das Wesentliche für den Organismus ist das zur Verfügung stehende Wasser im Körper so zu verteilen, daß es zu keiner nennenswerten Störung kommt; er wird also überall Wasser freimachen, wo es möglich ist. Die Diurese wird eingeschränkt, soweit dies geschehen kann, da die diuretische Wirkung des Harnstoffs eine Verringerung unter ein gewisses Maß verbietet.

Reichliche Eiweißzufuhr im Durst erschwert natürlich die Verminderung der Perspiratio insensibilis, was auf die spezifisch-dynamische Wirkung zurückzuführen ist (BRATUSCH-MARRAIN, RIETSCHEL); dabei läßt der dürstende Säugling seine Perspiratio so „spielen", wie es die Forderung des Wärme- und Wasserhaushalts verlangt. „Zunächst wird das Gewebe gespeist, und von dem Rest des Wassers nur soviel zur Perspiration abgegeben, wie die Diurese gestattet. Bei sinkenden Harnmengen wird mehr perspiriert, bei steigenden weniger, oft überraschend wenig. Durch dieses Wechselspiel wird der Wasserbestand geschützt. Versagt nun die Regulation, muß also der Körper kolloidal gebundenes Wasser evtl. durch Zelleinschmelzung heranholen, dann ist stets die Wasserbilanz negativ (Gewichtsabnahme), es fehlt an Betriebswasser im Organismus. Es

[1] SCHAEFFER hat auf dem französischen Kongreß in Straßburg 1931 die physiologischen Verhältnisse sehr schön und klar beim alimentären Fieber dargestellt. Am Schluß seines Vortrages spricht er von den „notions physiologiques classiques et acquisitions récentes qui ne semblent être connus des pédiatres que de façon fragmentaire". Mit diesem Satz tut er der deutschen Pädiatrie Unrecht, denn alle deutschen Pädiater, die sich um das Problem bemüht haben, haben gerade auf die physiologischen Verhältnisse stets Bezug genommen. Inhaltlich stimme ich SCHAEFFER in seinen Ausführungen voll zu, denn er stellt sich uneingeschränkt auf unsere Seite.

kommt zur Eintrocknung und zur Eindickung des Blutes, zugleich zur Gewichtsabnahme und sehr bald darauf zum Fieber" (FINKELSTEIN, RIETSCHEL).

Alle Autoren (RIETSCHEL, FINKELSTEIN, BRATUSCH-MARRAIN, SCHAEFFER u. a.), die sich mit dieser Frage intensiv auseinandergesetzt haben, kommen hier zu dem gleichen Ergebnis: „Das Fieber ist eine Austrocknungserscheinung oder anders ausgedrückt: *das Fieber ist stets die Folge der Wasserverknappung oder der Austrocknung.*"

Wie verhält sich die Perspiration während des Eiweißfiebers? FINKELSTEIN vertritt auf Grund seiner Beobachtungen den Standpunkt, daß im Fieber stets die Perspiration erhöht sei, *diese Erhöhung also die Folge des Fiebers sei.* Der Säugling „versucht sich der vermehrt erzeugten Wärme durch vermehrte Verdunstung zu entledigen; da dieser Mehrbedarf mangels ergänzenden Zustroms von außen nur aus dem Bestand gedeckt werden kann, wird die Austrocknung verstärkt und damit wieder das Fieber angefacht". BRATUSCH-MARRAIN hat im Gegensatz zu FINKELSTEIN (6) die Behauptung aufgestellt, daß „seine Versuche dafür sprechen, daß die Fiebersteigerungen eine Folge der herabgesetzten Perspiratio insensibilis, speziell der herabgesetzten Schweißsekretion sein müssen". Die Ansicht FINKELSTEINS, daß die Perspirationssteigerung nach Eiweißzufuhr eine Folge auf die Steigerung der Konzentration sei, ist nach ihm nicht richtig.

BRATUSCH-MARRAIN zitiert mit Recht BENEDIKT, der zeigte, daß durch Steigerung des Stoffwechsels regelmäßig eine Vermehrung der Perspiratio insensibilis eintritt, so regelmäßig, daß BENEDIKT darauf eine Methode zur Bestimmung des Grundumsatzes aufbaute. Sieht man sich die Protokolle der Versuchsergebnisse von BRATUSCH-MARRAIN genau an, so ergibt sich ein wesentlicher Unterschied gegenüber den Versuchen von FINKELSTEIN darin, daß der plötzlich eingeleitete Durstzustand bei den Kindern von BRATUSCH-MARRAIN ein prinzipiell verschiedener ist. Die Säuglinge von BRATUSCH-MARRAIN, die eine Eiweißzulage bei normaler Wasserzufuhr erhielten, fieberten nicht, und es ist verständlich, daß sie ihre mehr entwickelte Wärme durch eine vermehrte Perspiration abzugeben versuchen, wobei sie ihre Regulation noch aufrechterhalten. BRATUSCH-MARRAIN hat dann die Kinder plötzlich auf eine extrem niedrige Wasserzufuhr gesetzt; er gibt nur 25—30% von der vorher gegebenen Nahrung, ohne dabei Eiweiß hinzuzufügen, wobei einige Kinder völlig eiweißfrei ernährt, andere Moros Buttermehlnahrung (50 g pro Kilo) erhielten. Zum höheren Fieber kam es nur in einem Fall. Bei dieser plötzlich enorm einsetzenden Wasserverknappung ist es ganz verständlich, daß natürlich auch der Körper an der Perspiration einspart und sie möglichst abdrosselt, zumal eine besondere vermehrte Wärmebildung bei einem Teil der Kinder fehlt, bei den anderen gering ist und daher ist die Senkung der Perspiration auch verständlich. Wir glauben daher, daß hier zwischen FINKELSTEIN und BRATUSCH-MARRAIN keine eigentlichen Widersprüche bestehen und beide Beobachtungen richtig sind.

Aber etwas Prinzipielles zeigen diese Beobachtungen von FINKELSTEIN und BRATUSCH-MARRAIN. Es ist *nicht richtig,* wie FINKELSTEIN meint, daß im *alimentären Fieber stets die Perspiration erhöht ist,* und daß *diese Erhöhung stets die Folge des Fiebers sei.* Bei Eiweißfieber wird durch die große innere Wärmebildung der Körper versuchen, nachdem die Regulation versagt hat und er mit Erhöhung der Körpertemperatur reagiert, sich dieser überschüssigen Wärme möglichst rasch durch vermehrte Perspiration zu entledigen, zumal bei Eiweißzufuhr die innere Wärme sehr schnell entsteht — Eiweiß wird schnell verbrannt — und in der darauffolgenden Zeit, bevor neues Eiweiß gegeben wird, eine gewisse Möglichkeit des Ausgleiches besteht. Wird, wie bei BRATUSCH-MARRAIN eine enorme plötzliche Wassereinschränkung ohne gleichzeitige größere Eiweißgabe gegeben, so ist die Austrocknung zwar viel schneller, aber es fehlt die große innere Wärmebildung. Daher wird der Organismus seine Perspiration ein-

schränken, aber all das genügt nicht; bei der großen Wasserverknappung kommt es schließlich zur Einschmelzung von Substanz, um Betriebswasser zu erhalten und damit zur Wärmebildung, zum Fieber. Es ist übrigens bezeichnend, daß die Fälle von BRATUSCH-MARRAIN, wenn man von dem ersten Fall absieht, alle nur bis 37,3, 37,4, 37,8, 37,9 fiebern (außer einem, der gar kein Eiweiß erhielt 39,7).

Mit dieser Auffassung tritt aber die Austrocknung in den Mittelpunkt des alimentären Eiweißfiebers. Niemals macht die orale Zufuhr von Eiweiß beim gesunden Kind Fieber, ohne daß es vorher zur Wasserverknappung gekommen war. Selbst FINKELSTEIN, der früher ganz andere Vorstellungen von der Entstehung des alimentären Fiebers hatte, hat sich zu dieser Auffassung heute bekannt. *Die alten Vorstellungen von* HEIM und JOHN, *so wenig sie in ihrer einfachen Deutung richtig sind, behalten in ihrer prinzipiellen Form ihre Richtigkeit, daß das Fieber die Folge der Wasserentziehung ist, denn diese Autoren haben zuerst auf den Wassermangel für die Entstehung des Fiebers hingewiesen.*

4. Entquellungsvorgänge.

Wird nun bei Eiweißfieber Wasser zugeführt, so kommt es stets zum spontanen Fieberabfall, selbst ohne daß die Eiweißmengen verringert werden. Daß rectale Wasserzufuhr nicht so prompt wirkt (KLEINSCHMIDT), ist wohl durch die verlangsamte Resorption der Flüssigkeit zu erklären, zumal die resorbierten Mengen oft gering sind. Auch vorübergehende Zugabe von Frauenmilch (eiweiß- und molkenarm) kann die Wasserverknappung bessern und daher das Fieber herabsetzen. Damit erklären sich die richtigen Beobachtungen REICHES, die er nur falsch gedeutet hat. FINKELSTEIN weist mit Recht darauf hin, daß bei oraler Wasserzufuhr die Entfieberung ausbleibt, wenn die Wasserzulagen zu klein sind. Stets wird mit reichlicher Zugabe von Wasser die Wasserbilanz positiv. Die Perspiration steigt meist, was verständlich ist, da der Körper sich so am schnellsten der überschüssigen Wärme entledigt. FINKELSTEIN (6) führt allerdings zwei Fälle an (10 und 18), wo die Perspiration nicht steigt. In beiden Fällen ist aber das Wasser rectal gegeben. Wahrscheinlich stand hier nur wenig Wasser durch Resorption zur Verfügung, daher auch die langsame Entfieberung, daher auch die zögernde vermehrte extrarenale Wasserabgabe. Mit dem Rückgang der Temperatur sinkt die Perspiration stets. Die Diurese ist während vermehrter Flüssigkeitszufuhr zunächst nicht reichlicher als im Fieber, zuweilen sogar spärlicher, ein deutliches Zeichen, daß das durch die Entquellung freigewordene Wasser nicht durch die Nieren, sondern extrarenal ausgeschieden wird (BRATUSCH-MARRAIN). Bei großen Wasserzugaben kann es auch zu vermehrter Schweißabgabe kommen (ZOEPFFEL und SCHMITT).

5. N-Stoffwechsel beim Eiweißanreicherungsfieber.

Hier haben SCHMITT und REUTER in der Klinik RIETSCHELS, sowie FINKELSTEIN und JONAS (7) Untersuchungen angestellt. Alle Autoren fanden eine sehr gute Resorption des zugeführten Eiweißes. Sie beträgt über 90% des zugeführten N. Ein Teil des zugeführten N blieb retiniert (etwa 20—25%). Bei FINKELSTEIN und JONAS ließ sich diese Retention über 7—9 Tage verfolgen, ohne daß es zur Ausschwemmung kam, so daß die Autoren der Ansicht zuneigen, daß hier nicht eine vermehrte Zurückhaltung harnfähiger N-Verbindungen vorliegen könne. Daß etwa Eiweiß als solches zurückgehalten wurde, um der Aufspaltung zu entgehen (chemische Wärmeregulation), dafür bietet sich kein Anhaltspunkt.

Im Blut blieb der Eiweißgehalt im wesentlichen der gleiche, während Erythrocyten und Hämoglobin ansteigen (REUTER und SCHMITT). Der Aminosäurestickstoff erfuhr in diesem Falle eine Erhöhung, allerdings nur auf Kosten des Harnstoffes, die Aminosäurenfraktion blieb stets prozentual auf gleicher Höhe. Auch NaCl-Blutzucker, Leukocytenzahl und Differentialzählung derselben zeigten keine wesentliche Änderung. GÖBEL (1, 2) fand bei 6 Fällen nur in 2 eine geringe Erhöhung, in 2 anderen Fällen eine Herabsetzung des Aminosäurespiegels. Wichtig ist, daß durch den Meerschweinchenanaphylaxieversuch und die Präcipitationsmethode nachgewiesen wurde, daß auch bei Darreichung von 15% Eiweiß in der Nahrung keine artfremden Eiweißprodukte ins Blut übertreten.

So kommen wohl beim Eiweißfieber weder Unterschiede der Resorption noch der Eiweißzersetzung im Darm zur Erklärung des Fiebers in Frage.

6. Das Kochsalzfieber.

Hier sei kurz wiederholt, daß das Fieber nach einer einmaligen NaCl-Einnahme von 2 bis mehr Gramm meist nach 2—4 Stunden entsteht und nach 6—8 Stunden auf der Höhe ist, um innerhalb der nächsten 12—24 Stunden abzufallen. Die Darmperistaltik ist meist normal, in einzelnen Fällen kommt es zu häufigeren dünnen Stühlen. In den letzteren Fällen kommt es zur Abnahme des Gewichtes, sonst fehlt diese meist; fast stets steigt die Gewichtskurve an, wenn in den nächsten Stunden gewöhnliche Nahrung gereicht wird. Bei gleichzeitiger Wassereinschränkung und geringer NaCl-Zugabe nimmt das Gewicht stets ab, sonst sind die Verhältnisse ähnlich. Selbst bei physiologischer NaCl-Darreichung in beliebigen Mengen, zweistündlich dargereicht, kann Fieber auftreten. Meist ist hier die „Inkubationszeit" erheblich länger [FINKELSTEIN und WEIL (9)]. Das Blutkochsalz steigt sehr bald an und erreicht nach 2 Stunden schon seine höchste Steigerung, um darnach schnell zurückzugehen. Doch sind die Werte nicht besonders hoch. *Hoher Kochsalzspiegel und Fieber fallen daher nicht zusammen* (SCHÖNFELD, FIEGEL). Das Fieber beginnt stets zur Zeit der absinkenden Salzkurve (FINKELSTEIN und WEIL). Daraus ist schon klar, daß der erhöhte Kochsalzspiegel nicht direkt (etwa durch Reizung des Temperaturzentrums) das Fieber hervorrufen kann. So einfach liegen die Verhältnisse nicht.

Wenn wir uns klar machen, was mit dem NaCl, das in den Darm aufgenommen wird, geschieht, so ergeben sich folgende Überlegungen (FINKELSTEIN und WEIL, RIETSCHEL).

Einmal werden die osmotischen Vorgänge im Darm in Mitleidenschaft gezogen, als sich ein Flüssigkeitsstrom in den Darm hinein ergießt. Dieser Flüssigkeitsstrom ist außerordentlich stark. So bemerkte STRIECK bei Einnahme von 20 g NaCl eine enorme Speichelsekretion, die ungeheuer lästig war; wir dürfen annehmen, daß die Magen-Darmsekretion nicht dahinter zurücksteht. Dies bedeutet einen sehr erheblichen Wasserentzug aus dem Körper und zugleich eine recht große Wärmeproduktion (s. später). Zu gleicher Zeit wird die Diurese angeregt, um das eingeführte NaCl auszuscheiden, und drittens muß das im Körper zurückbehaltene Salz Wasser aus den Geweben herbeischaffen, um irgendwie retiniert zu werden. Auch diese beiden Faktoren werden stark wärme-

erzeugend wirken (dynamische NaCl-Wirkung). Dabei haben L. F. MEYER und NONNENBRUCH gezeigt, daß bei hypertonischen Lösungen das Wasser in erster Linie zum Darm geht und dann zu den Nieren; bei iso- und hypotonischen Lösungen geht das NaCl vorzugsweise in die Gewebe.

FINKELSTEIN (9), dem ich hier folge, unterscheidet dabei drei Phasen:

1. Die Phase der Oligurie, die sogar bis zur Anurie führen kann. Hier wird das NaCl resorbiert und erst dann retiniert. Das gesamte im freien Stoffwechsel befindliche Wasser wird vom NaCl beschlagnahmt, anfangs in den Darm, dann in den Geweben abgeschieden. Im Stuhl werden nur ganz geringe Mengen Wasser ausgeschieden. Das Gewicht bleibt meist stehen oder fällt leicht.

Die Einlagerung des Wassers in die Gewebe ist aber anfangs nicht genügend, um den osmotischen Ausgleich herzustellen. „Ein erheblicher Teil des Salzes muß sonach am Ende der ersten Phase „trocken retiniert" sein".

2. Wird jetzt weiter Flüssigkeit (Nahrung) gegeben, so entwickelt sich die *zweite Phase, die Phase der Verdünnung,* wie sie FINKELSTEIN (9) nennt. Jetzt geht der osmotische Ausgleich des retinierten Salzes weiter vor sich. Dabei kommt es einesteils zur Elimination des Salzes nach außen durch eine stärkere Diurese, andererseits wird das Salz in den Geweben abgelagert, und dies letztere äußert sich natürlich in einem starken Ansteigen des Gewichtes.

3. Danach setzt die *dritte Phase* ein, die *der Ausschwemmung des gespeicherten Salzes und Wassers,* die sich in einer Gewichtssenkung zu erkennen gibt. Oft setzt eine profuse Harnflut ein, die in einzelnen Fällen sogar überschießend Kochsalz ausführen kann. Wie fast alle Autoren bestätigen, sind gerade beim Kochsalzfieber *individuelle* Schwankungen sehr häufig. Doch lassen sich daneben folgende Tatsachen feststellen:

1. Junge Säuglinge fiebern im allgemeinen leichter als ältere, ohne daß dies natürlich gesetzmäßig gilt.

2. Das Fieber ist nicht nur von der Menge des Kochsalzes, sondern auch von der Konzentration abhängig, d. h. je weniger Wasser daneben gereicht wird, eine um so geringere NaCl-Gabe genügt, um Fieber zu erzeugen.

3. Ernährungsgestörte (d. h. in ihrem Wasserstoffwechsel gestörte) Kinder bekommen leichter NaCl-Fieber als gesunde.

Die Tatsache, daß nun nicht alle Säuglinge, die NaCl-Lösung per os erhalten, in gleicher Weise fieberten, regt natürlich an, das Ausscheidungsverhältnis von NaCl und Wasser zu verfolgen, um hier vielleicht eine Erklärung zu finden. Denn wie COBLINER (3) aus seinen Beobachtungen schon zum Teil schloß, und wie auch FINKELSTEIN (9) annimmt: „Die Säuglinge werden um so weniger fiebern, bei denen das Salz um so schneller unschädlich gemacht wird, sei es, daß es durch die Diurese eliminiert wird, sei es, daß es in isotonischen Verhältnissen im Gewebe deponiert wird. In diesem Wechselspiel drückt sich die Verteidigungskraft des Organismus gegen das NaCl aus. Da das Fieber fast stets in der 2.—6. Stunde auftritt, so ist die Analyse dieser Zeiten bei Einzelversuchen besonders wichtig."

Es ist nun gar kein Zweifel, daß bei einem großen Teil der Säuglinge, die eine einmalige Menge NaCl erhalten und zwar eine relativ große (2,5—4 g) und darauf nach 2—4 Stunden fiebern, die verfügbare Wassermenge zum retinierten Salz sehr gering ist, im Gegensatz zu den nicht Fiebernden, so daß hier der Schluß durchaus zutreffend ist, daß die starke Wasserverknappung die Ursache

des Fiebers ist. Bei einigen Fällen, vor allem bei denen, die wenig Salz erhalten, ist in den ersten 4—6 Stunden keine deutliche Wasserverknappung zu erkennen, dann aber kommt es zu einer starken Harnflut durch das Kochsalz, und in dieser Zeit des plötzlichen Wasserverlustes durch die Diurese setzt das Fieber ein, so daß auch hier — man kann gar nichts anderes aus den Protokollen FINKELSTEINS lesen — die plötzlich eintretende Wasserverknappung die Ursache des Fiebers ist. Endlich treten bei einzelnen Kindern gleich zu Anfang Durchfälle ein, die ebenso wie in den anderen Gruppen zu einer akuten Wasserverarmung führen. Auch bei Darreichung von physiologischer NaCl-Lösung in zweistündlichen Intervallen kann Fieber auftreten. Auch hier handelt es sich bei der Analyse der einzelnen Fälle um das gleiche. Auch hier ergibt sich bei den fiebernden Kindern, daß es in den Geweben zur Wasserversteifung kommt, bzw. durch die überaus große Diurese zu plötzlicher Wasserverarmung. Prinzipiell verhalten sich also diese Beobachtungen nicht anders.

FINKELSTEIN (9) kommt daher zu dem Schluß — und wir haben immer diesen Standpunkt mit HEIM und JOHN vertreten —, daß die *„pyrogene Wirkung des NaCl nur eine Folge der „hydropigenen" Eigenschaft des NaCl ist, vermöge der das Salz so viel Wasser aus dem Betrieb herauszieht, daß der Körper in den Zustand des Wassermangels gerät"*.

Wie verhält sich beim Kochsalzfieber die Perspiratio insensibilis?

Bei einmaliger Zulage einer größeren Salzmenge ist die Perspiration in den ersten 6 Stunden geringer als bei salzfreier Flüssigkeitszufuhr, jedenfalls ist sie niemals erhöht. *Während des fieberhaften Verlaufs wird aber die Perspiration gesteigert und zwar auf Kosten des Urins und retinierten Wassers, eventuell sogar unter Heranziehung des Wassers aus den Geweben.* Wir kommen bei der Besprechung der Pathogenese auf diese Verhältnisse zurück.

7. Das Harnstoffieber.

BAUMECKER und SCHÖNTHAL zeigten, daß Säuglinge, die eine knappe Milchnahrung (Buttermehlvollmilch) erhielten, auf Zusatz von Harnstoff ebenso fieberten wie nach Zufuhr von Eiweiß. Sie wurden zu diesen Versuchen veranlaßt durch die Arbeiten von REUTER und SCHMITT und SCHMITT und ZOEPFFEL, die eine Steigerung des Harnstoffes im Blute bei Eiweißfütterung und starke Diurese feststellten. Sie setzten pro Tag 10—12,5 g Harnstoff zu, und sahen bald Fieber auftreten, nur tritt das Harnstoffieber meist etwas später ein. BAUMECKER und SCHÖNTHAL erklären das Fieber dadurch, daß der Harnstoff durch Steigerung der Wasserabgabe zu einem Durstzustand führt, d. h. sie rechnen das Fieber zum echten Durstfieber, ohne eine weitere Erklärung dafür zu geben.

FINKELSTEIN (8) weist nun in seinen Versuchen darauf hin, daß dies „Harnstoffieber um so leichter zustande kommt, wenn gleichzeitig dabei Eiweiß (in Form von Milcheiweiß) gegeben wird und meint daher, daß hier kein „Harnstoffieber", sondern ein „Eiweißfieber" vorliege. Doch ergeben gleichzeitige Versuche mit stark konzentrierter *eiweißfreier* Kost und Zugabe von Harnstoff, daß auch Harnstoffzusatz allein Fieber erzeugen kann. *Es gibt daher ein wirkliches Harnstoffieber.* Beide Fieber kommen natürlich nur dadurch zustande, daß durch den Harnstoff die Entwässerung des Organismus sehr in die Höhe getrieben wird und damit schließlich der Punkt erreicht wird, wo die Regulation versagt. Ob dies mit Zugabe von Eiweiß und Harnstoff bei mäßig konzentrierter Kost

erreicht wird, oder bei sehr stark konzentrierter Kost mit alleiniger Zugabe von Harnstoff erreicht wird, ist prinzipiell gleich. Immer ist der starke Durstzustand das, was das Fieber auslöst. Damit ist — uns scheint das ein absolut gesichertes Ergebnis zu sein — der innere Durstzustand der auslösende Faktor auch dieses Fiebers. Wie kommt nun die Temperaturerhöhung zustande?

Pathogenese des alimentären Fiebers.

Im Mittelpunkt der Pathogenese des alimentären Fiebers steht zweifellos die Austrocknung des Organismus. Alle Theorien müssen hiervon ausgehen; denn die Wesensgleichheit des Eiweiß-, Kochsalz-, Harnstoff-Konzentrationsfiebers ist sicher. Wir haben schon wiederholt ausgeführt, daß HEIM und JOHN die ersten waren, die die Austrocknung für die gesamte Fieberentstehung in den Vordergrund stellten.

1. Wärmestauungstheorie nach HEIM und JOHN.

Schon im ersten Teil wurden die HEIM-JOHNschen Vorstellungen besprochen und wir verweisen auf sie (s. S. 193). Durch den absoluten und relativen Wassermangel, durch Bindung von Wasser bei Zugabe von NaCl, Eiweiß, durch Wasserverluste wie beim Durchfall oder durch Harnstoffdiurese kommt es zu einer Einschränkung der Perspiration. Diese Perspirationsverminderung führt durch Behinderung der physikalischen Wärmeregulation zur mangelnden Entwärmung oder zur Wärmestauung. Das alimentäre Fieber ist also ein Wärmestauungsfieber durch unzureichende Perspiration.

Dieser an sich einfachen und bestechenden physikalischen Theorie ist heute durch die Untersuchungen von DE RUDDER, FINKELSTEIN, RIETSCHEL und ihren Schülern der Boden entzogen; denn tatsächlich ist die Perspiration während des Fiebers meist nicht gesenkt, sondern sehr oft — wenn auch nicht stets — gesteigert, wenn auch in vielen Fällen in mäßigem Grade. Damit ist tatsächlich der HEIM-JOHNschen Hypothese ihre wesentlichste Stütze entzogen.

2. Austrocknungstheorie nach FINKELSTEIN.

Auch für FINKELSTEIN (12) ist der Wassermangel die eigentliche causa peccans für die Entstehung des Fiebers. „Eiweiß, Kochsalz und was sonst noch in Betracht kommt, machen nur dann Fieber, wenn sie nach Überwindung der regulatorischen Bestrebungen kraft ihrer Hydrophilie soviel von dem spärlich verfügbaren Wasser seinen physiologischen Bestimmungen entziehen, daß der Organismus auszutrocknen beginnt."

FINKELSTEIN (12) stellt nun in den Mittelpunkt „die Organe des Portalgebietes, insonderheit das große Laboratorium der Leber". „Solange es sich um „reine" Durstzustände handelt bei Ausschaltung aller aktiv wasserentziehenden Einwirkungen (s. Mitteilung VI), sind die erforderlichen Umstellungen im Wasserhaushalte gesichert, auch im äußersten Falle der absoluten Zufuhrsperre. Das Fieber bleibt aus, weil die Zentren hinlänglich gespeist werden, und das kann geschehen, weil die Wasservorräte frei beweglich sind und nach Bedarf von der Peripherie an die bedrohten Orte geworfen werden können. Anders, wenn durch die *Gegenwart hydrophiler Stoffe* der Wasserhaushalt sich versteift, oder wenn es zu Wasserabgaben nach außen kommt, wie bei Polyurie,

Durchfall, Erbrechen, Schweißen. Dann behauptet sich der Regulationsmechanismus bestenfalls mühsam gegen starke Gegenkräfte; im ungünstigen Falle, wie er durch hohe Dosierung der hydrophilen Substanzen, durch übermäßige Labilität der nervösen Steuerung oder durch allzu stürmische Wasserverluste gegeben sein kann, gewinnt der zentrifugale Zug die Oberhand und reißt das gesamte Wasser an sich. Das bedeutet Austrocknung im Portalgebiet und Fieber".

FINKELSTEIN (12) führt für diese Anschauung noch folgende Tatsachen an.

1. Ein Symptom der Austrocknung ist die gelegentlich beobachtete Traubenzuckerausscheidung durch den Urin beim NaCl-Fieber, denn bei Wassermangel ist der Glykogenabbau verschärft und die Resynthese des Glykogens gestört (MAUTNER, SCHIFF).

2. Eiweiß- und Kochsalzfieber treten am schnellsten dann auf, wenn Wasser in den Darm abgegeben wird.

3. Wasserzufuhr per os bewirkt viel schneller Entfieberung als rectale, intramuskuläre oder peritoneale Wasserzufuhr.

4. Im Durstzustand genügen oft kleine Mengen von Eiweiß und Kochsalz, um Fieber zu erzeugen.

Wie kommt es aber nun zum Fieber? Die Anschauung, die am nächsten liegt, und die durch sie sub 4 mitgeteilte Tatsache gestützt würde, daß pyrogene Stoffwechselprodukte also biogene Amine sich bei Wassermangel aus dem Nahrungseiweiß bilden und durch Resorption Fieber hervorrufen, muß FINKELSTEIN ablehnen. Diese Ansicht hatte besonders MORO und seine Schule vertreten. Auch FINKELSTEIN selbst war früher dieser Ansicht, aber da das Fieber auch bei völlig eiweißfreien Flüssigkeiten (NaCl, Harnstoff) entsteht, und andererseits eine einheitliche Genese unbedingt anzunehmen ist, lehnt FINKELSTEIN heute mit Recht diese Vorstellung ab. Das ist außerordentlich bedeutsam, da das Wort „Eiweißfieber" so leicht zu einer solchen Vorstellung verleitet. So kommt er dahin, die Fieberursache in inneren Vorgängen zu suchen. Auch SCHIFF stellt die Exsikkose in den Vordergrund und meint, daß „die Austrocknung an sich den pyrogenen Reiz abgibt, etwa auf dem Wege der Reizung vegetativer Bahnen oder so, daß bei der engen Nachbarschaft der Hirnzentren für Wärme und Wasserhaushalt und der engen Beziehungen von deren hormonalen und nervösen Regulationen tiefgreifende Störungen der einen Funktion auf die andere in Mitleidenschaft zieht" (MAUTNER). Diese Vorstellung ist FINKELSTEIN unwahrscheinlich, da eine unmittelbare Einwirkung des eingedickten Blutes auf den nervösen Apparat nicht in Frage kommt (s. oben)[1].

FINKELSTEIN (12) kommt vielmehr zu der Auffassung, daß durch die Austrocknung der Leber Zerfallsprodukte körpereigenen Eiweißes entstehen, die pyrogen wirken und er erinnert dabei an die Zerfallshormone von FREUND, sowie daran, daß es bei kolloidchemischen Änderungen wie beispielsweise durch Zerfall von Blutplättchen zur Bildung von Fiebergiften kommt. „Es ist durchaus denkbar, daß auch ein gewisser Grad von Austrocknung eine Zellschädigung mit sich bringt, die groß genug ist, um im gleichen Sinne wirken zu können, besonders in einem so hochdifferenzierten Parenchym, wie es die Leber ist."

[1] MORO meinte, daß die Glykosurie bei NaCl-Fieber für eine solche Annahme spräche. Dazu ist zu sagen, daß Zuckerausscheidung bei allen schwereren Formen der Austrocknung gesehen wird, nicht nur beim NaCl-Fieber.

Wohlgemerkt, diese Anschauung FINKELSTEINs ist rein hypothetisch und ist eigentlich experimentell durch nichts gestützt.

Auch ROSENBAUM, ein Schüler BESSAUS, hat sich über die Frage der Genese des Fiebers kurz geäußert. Er bestreitet gegenüber FINKELSTEIN eine besondere Wasserverarmung des Portalgebietes bei einer einweißreichen Trockenfütterung nach seinen Tierversuchen, denn er fand bei Hunden mit Eiweißtrockenfütterung auch hohe Temperaturen, während gleichzeitig der Leberwassergehalt recht hoch war. Im übrigen lehnt er eine physikalische Entstehung des Fiebers ab, ohne allerdings eine befriedigende Erklärung des Fiebers zu geben.

FINKELSTEIN (13) gibt nach den ROSENBAUMschen Einwänden zu, daß man von einer Exsikkation der Leber nicht reden kann, wohl aber von einem gewissen Wassermangel. Doch sollte man immer bedenken, wie zäh der Organismus sein Wasser in den lebenswichtigen Organen festhält. Werden Gehirn und Leber von wirklichem Wassermangel betroffen, dann bedeutet das nicht Fieber allein, sondern den völligen Zusammenbruch des Organismus in die schwerste Intoxikation (s. später). Solche Überlegungen sprechen sehr gegen diese Auffassung.

3. Die Wärmekumulationstheorie von RIETSCHEL.

RIETSCHEL (2—5 usw.) und seine Schule haben nun in konsequenter Weise die HEIM-JOHNsche Theorie erweitert. Sie legen den Schwerpunkt nicht in die Behinderung der Wärmeabgabe, sondern sie stellen in den Mittelpunkt des alimentären Fiebers, daß *neben der Wasserverknappung und der dadurch bedingten gestörten Wärme-Wasserabgabe eine neue innere Wärmeentstehung dazu kommt,* die sich natürlich besonders bei Wassermangel ungünstig für den Organismus auswirkt. Diese vermehrt gebildete innere Wärme kommt bei jeder, besonders bei großen Eiweiß- und NaCl-Gaben durch die spezifisch-dynamische Steigerung des Umsatzes zustande. RIETSCHEL und STRIECK (3) haben diese freiwerdende Wärme gemessen; sie fanden, daß dieser spezifisch-dynamische Anteil des Eiweißes besonders groß bei Wasserverknappung wird. So fanden sie bei konzentrierter Kost (500 g MORO-Nahrung) mit 10% Eiweiß eine Steigerung des Umsatzes von 65%; gaben sie gleiche Mengen Eiweiß mit reichlich Wasser, so betrug die Umsatzsteigerung 11%. Ebenso konnten sie nachweisen, daß das NaCl eine außerordentlich starke dynamische Umsatzsteigerung besitzt.

Wird nämlich dem Körper Kochsalz in konzentrierter Form zugeführt, so muß er, um das osmotische Gleichgewicht in seinen Säften herzustellen, d. h. um das Kochsalz in das Blut und das Gewebe überzuführen und schließlich durch die Nieren ausscheiden zu können, Wasser mobilisieren, d. h. er muß kolloidal gebundenes Wasser aus den Depots (Unterhautzellgewebe) herbeischaffen. Das ist eine sehr große Zellarbeit, bei der Wärme frei werden muß. Es ist klar, daß diese Arbeit um so größer wird, je konzentrierter das Salz gegeben wird. Diese Wasserherbeischaffung wird wohl zentral geregelt (Wasserzentrum). Wohl alle Darmdrüsen werden versuchen, durch stärkste Arbeit das Kochsalz zu verdünnen und sehr bald werden sich die übrigen Gewebe daran beteiligen, da natürlich die Gefahr des Durstzustandes besteht.

STRIECK und RIETSCHEL (3) versuchten, diese dynamische Rolle des NaCl auf den Wärmehaushalt exakt zu messen und nahmen Untersuchungen am Respirationsapparat vor. Bestimmt man bei einem Säugling den Grundumsatz und reicht ihm z. B. 4 g NaCl in 100 g Wasser, so stieg in einem Fall der Grundumsatz

um 125%, in einem anderen Fall um fast 150%, in einem dritten Fall um 96%. Eine solche Umsatzsteigerung, die den Säugling im Zustand stärksten Durstes betrifft, ist außerordentlich unzweckmäßig, denn *um diese Wärme fortzuschaffen, kann der Organismus nur seine Perspiration benutzen, und diese möchte er natürlich nicht ohne weiteres steigern, da er sich im Stadium der Wasserverknappung befindet.* Um sich einen Begriff davon zu machen, was diese Steigerung besagt, so möchten wir bemerken, daß im Fieber, selbst bei 40° und darüber, solche Steigerungen in langfristigen Versuchen, wie wir sie durchgeführt haben, selten vorkommen. Ein Malariakranker, dessen Grundumsatz von STRIECK im Schüttelfrost mit einer folgenden Temperatur von 40,9° untersucht wurde, hatte nur eine Steigerung von 105%.

Dieser dynamische NaCl-Faktor wird natürlich um so stärker wirken, je konzentrierter das NaCl gegeben wird, aber auch bei physiologischer NaCl-Lösung kommt es zum dynamischen Salzfieber, wie unlängst RIETSCHEL (8) gezeigt hat. Denn auch die physiologische NaCl-Lösung bedingt osmotische Veränderungen und Quellungen bzw. Entquellungen des Gewebes und dies alles ist mit Wärmesteigerung bis 46% verbunden. Der Einwand FINKELSTEINS, daß bei Darreichung physiologischer NaCl-Lösung zwar Fieber auftreten könnte, aber keine Wärmesteigerung stattfindet, ist also nicht richtig. FINKELSTEIN hat das kürzlich auch anerkannt (brieflich)[1]. Daß natürlich viele Säuglinge bei physiologischer NaCl-Lösung noch gut regulieren, und damit „über das Fieber herum kommen", wird verständlich, wenn man das Bestreben des Organismus sich vor Augen stellt, seine Regulation des Wärme- und Wasserstoffwechsels intakt zu erhalten.

Und die gleichen Überlegungen gelten für das Eiweiß- und Harnstoffieber.

Es ist nicht *allein* die Wasserverknappung, die wir natürlich ebenso annehmen wie FINKELSTEIN, sondern es ist die *gleichzeitig mit der Wasserverarmung eintretende neue Wärmebildung, die temperatursteigernd* wirken muß. Das Eiweiß hat dabei mehrere Wärmequellen:

1. Einmal die gewöhnliche Nahrungswärme, die aber beim per os zugefütterten Eiweiß deshalb eine sehr große ist, als per os zugefüttertes Eiweiß nicht gespeichert werden kann (wie Fett und Kohlehydrate), sondern völlig verbrannt werden muß, sofern es resorbiert ist; und die Resorption erhöht zugeführten Eiweißes ist ausgezeichnet (etwa 95%).

2. Die spezifisch-dynamische Quote. Diese spezifisch-dynamische Extrawärme ist aber besonders groß bei einer Eiweiß-Luxuskonsumption und wird im Durstzustand, wie RIETSCHEL (1) und SCHMITT nachgewiesen haben, noch gesteigert. Die spezifisch dynamische Wärmeerzeugung bei Eiweißfütterung kommt noch hauptsächlich durch die Desamidierungsprozesse und die Harnstoffbildung zustande, die sehr viel mehr Sauerstoff verlangen (Näheres s. GRAFE [2]).

3. Die Wasserverknappung muß aber durch die starke Harnstoffdiurese noch verstärkt werden, so daß es gerade beim Eiweiß sehr leicht zum Versagen

[1] Man könnte noch einwenden, daß die Steigerung des Umsatzes eine Folge des Fiebers sei, daß ich also Ursache und Wirkung verwechsle. Dagegen ist zu sagen, daß die Umsatzsteigerung so beträchtlich ist (38—46%), daß solche Umsatzsteigerungen nicht bei gewöhnlichem Fieber von 37,8 und 38,5 vorkommen. Es ist klinisch einfach nicht zu verstehen, daß die Zugabe von 320 g physiologischer NaCl-Lösung + 10% Zucker in wenigen Stunden eine solche Exsikkation auslösen sollte, daß Zellgifte dabei entstehen. Dies Fieber kann nur durch innere Wärmebildung bei Wasserverknappung zustande kommen.

[2] GRAFE: Klin. Wschr. **13**, 793 (1934).

der Wärmeregulation kommt, damit zum Einschmelzen von Körpersubstanz und hierdurch wieder zur Entwicklung von Wärme.

4. Endlich kommen evtl. noch Unruhe und Körperbewegung als Wärmefaktor hinzu.

FINKELSTEIN kann sich deshalb nicht zu unserer Auffassung bekennen, als es unter Umständen gelingt, mit ganz geringen Eiweißmengen im dürstenden Organismus Fieber zu erzeugen (z. B. mit 50 g Molke = 0,3 g Albumin).

Selbstverständlich gelingt dies nur in Ausnahmefällen also dort, wo die Wasserverarmung des Organismus so stark vorgeschritten ist, daß der Säuglingsorganismus selbst durch eine Zulage von 50 g Molke besonders durch Durchfälle aus dem Gleichgewicht gerissen wird. Solche Durchfälle schaffen aber eine vermehrte Wärme durch die Wassermobilisierung.

Aber gerade nach der FINKELSTEINschen Auffassung, bei der durch die Austrocknung besonders des Portalgebietes in der Leber, die er jedoch nur hypothetisch voraussetzt und die bestritten wird (ROSENBAUM), pyrogene Stoffe aus dem Körpereiweiß entstehen sollten, ist das Fieber nach 50 g Molke eigentlich nicht zu verstehen. Denn diese 50 g Molke oder Wasser müßten den Exsikkationszustand des Organismus vermindern und die Eiweißmenge ist natürlich viel zu gering, um diese Wasserverknappung im Organismus so zu steigern, daß nun erst die Regulation versagt, zumal ja FINKELSTEIN selbst annimmt, daß das zugeführte Eiweiß selbst *nicht* direkt das Fieber erzeugt. Viel einfacher werden die Verhältnisse, wenn man sich klarmacht, was 50 g Molke physikalisch bedeuten; denn je molkenreicher die Kost, um so stärker die dynamische Wirkung. Es kommt im Darm und damit in den Geweben zur Wassermobilisierung, da die konzentrierte Kuhmilchmolke energisch den osmotischen Ausgleich verlangt, und dies allein genügt, um einmal die Wasserverknappung zu steigern, besonders wenn gleichzeitig Durchfälle eintreten und *dabei wird gleichzeitig Wärme erzeugt. So kommt es zum Fieber.* Es ist viel weniger ein „Eiweißfieber" als ein Molkenfieber[1], letzten Grades ein echtes alimentäres Fieber, wo die physikalischen Regulationsverhältnisse versagen, da neben der Wasserverknappung neue Wärme gebildet wird[2].

[1] FINKELSTEIN hat mit Recht immer gegen MORO daran festgehalten, daß auch die Molke auch ohne Eiweiß fiebersteigernde Wirkung hat.

[2] Hier ist auch der entscheidende Grund zu suchen, warum im allgemeinen beim „reinem" Durst (d. h. bei absolutem Hunger und Durst) kein Fieber zustandekommt. FINKELSTEIN (11) bemängelt die These des reinen Durstfiebers (E. MÜLLER); er hält es für unbewiesen, daß bei völligem Entzug von Wasser und Nahrung Fieber auftritt und meint, daß die Fälle, die dafür angeführt werden, doch wenigstens geringe Nahrung bekommen hätten. Wir halten den Einwand FINKELSTEINS (11) für durchaus berechtigt. Er spricht aber in unserem Sinne, als beim absolut hungernden und dürstenden Kinde auch keine innere Wärmeentstehung vorhanden ist und daher eine Temperatursteigerung wenig wahrscheinlich ist. Freilich können wir darüber nichts sagen, wenn der Hunger und Durst immer weiter getrieben wird. Denn schließlich wird der Körper Betriebswasser nötig haben, er wird wichtige Körpersubstanz einschmelzen, dann kommt es zur schwersten Austrocknung und auch durch die Körpereinschmelzung zur Wärmebildung, und ob in den schwersten reinen Durstzuständen nicht doch Temperaturerhöhungen zustande kommen, halten wir durchaus für möglich, ja sogar für wahrscheinlich. Am Menschen sind begreiflicherweise solche Beobachtungen unmöglich und wir haben uns auch gescheut, sie am Tier zu untersuchen. Der Beweis, daß es kein „reines" Durstfieber gibt, scheint uns daher noch nicht erbracht. Wohl aber ist es richtig, daß die bisherigen Beobachtungen nicht ausreichen, um ein „reines" Durstfieber zu beweisen.

Das gleiche gilt vom *Harnstoffieber*. Bei Einnahme von Harnstoff und konzentrierter Nahrung kommt es nicht nur wie FINKELSTEIN annimmt, zu einem Austrocknungszustand, sondern es kommt zu einer ganz erheblichen dynamischen Wärmeentwicklung, wie ich in einer kürzlich erschienenen Arbeit [RIETSCHEL (8)] gezeigt habe und unter dieser „Wärmekumulation" kommt es zum Versagen der Wärmeregulation, zum „Fieber".

Immer und immer wieder ist es die innere Wärmeerzeugung, die gerade in einem Zustand schwerster Wasserverknappung auftritt, bis schließlich die Regulation versagt.

FINKELSTEIN (12) führt weiter als Beweis gegen unsere Auffassung an, daß bei Anfällen von starkem Schwitzen, wo Gewichtsstürze von mehreren 100 g eintreten, zu Austrocknungserscheinungen kommt, stets eine, wenn auch geringe Fieberzacke auftritt. Nach Aufhören des Schweißes erfolgt Entfieberung unter Gewichtsausgleich. „Fieber also trotz äußerster Anspannung der Perspiration, ein Vorgang, der vom Standpunkte der Wärmestauungstheorie ganz unerklärlich bleibt."

Auch das ist ein falscher Gedankengang; denn so starke Schweißausbrüche, die zur Austrocknung führen, machen eine so große innere Arbeit, daß dabei sehr viel Wärme gebildet wird und diese Wärme, die mit einer starken Wasserverarmung ganz plötzlich entsteht, genügt allein um Fieber zu erzeugen, zumal diese Wärme natürlich gebildet wird, bevor es zum Schweiße kommt. Ebenso kommt es z. B. beim Nephrotiker zum Fieber, wenn plötzlich Ödeme über Nacht auftreten, damit also der Nephrotiker in einen Durstzustand kommt und zugleich Arbeit leistet (persönliche Mitteilung von STOLTE).

Was aber die Perspiration angeht, so ist im Gegensatz zu der Anschauung von HEIM und JOHN gar nicht zu erwarten, daß der Säugling seine extrarenale Wasserabgabe bei erhöhter Temperatur einschränkt, denn er kommt bei jedem Konzentrationsfieber stoffwechselmäßig in einen Konflikt. Einesteils wehrt er sich gegen jede weitere Wasserabgabe, da er stark wasserverarmt ist; in diesem Fall kommt es zur Verminderung der Perspiratio insensibilis, wie wir es auch vor dem Auftreten von Fieber sehen. Andererseits wehrt er sich aber, falls eine Wärmekumulation zum „Fieber" geführt hat, gegen diese erhöhte Temperatur und sucht sie mit allen Mitteln auszugleichen und dies kann nur durch eine vermehrte Perspiration geschehen [1]. Vielleicht kann er dies um so leichter, als bei der beginnenden Exsikkation Gewebe eingeschmolzen wird und damit zwar Wärme, aber auch zugleich Wasser frei wird, und er dies zur Steigerung seiner Perspiration benützt, um seine überschüssige Wärme abzugeben. Daher auch die auffälligen Schwankungen des alimentären Fiebers, daher auch der Rückgang, wenn durch Strahlung die Wärme abgegeben werden kann (z. B. durch unbedecktes Liegen des Säuglings). Damit wird auch der Hinweis von FINKELSTEIN erledigt, auf den er besonders Wert legt, daß trotz Eiweißzufuhr bei manchen Kindern die Temperatur *normal* bleibt, so lange Wasserverluste auf sensiblem Wege vermieden werden können, während die Temperatur immer steige, wenn die Regulation versagt.

[1] Würde die Perspiration allerdings ganz versagen, so würde die Temperatur so hinaufschnellen, wie wir dies bei jenen Menschen sehen, die an einem angeborenen Mangel der Schweißdrüsen leiden (LINSER und SCHMID). Hier genügt ein einfacher Spaziergang im Sommer, also eine geringe innere Wärmeentwicklung, um „Fieber" hervorzurufen.

FINKELSTEIN will zwischen „Wassermangel" und „Exsikkation" streng trennen [1] und meint, daß nach meiner Auffassung stets nur ein Wassermangel mit Wärmeerzeugung vorhanden sei, also eine Wärmestauung bzw. Wärmekumulation infolge ungenügender Versorgung mit Kühlwasser, während er die Exsikkation in den Vordergrund stellt, wobei die Hauptorte des Stoffwechsels (Leber usw.) an Wasser verarmen. Exsikkation wäre daher der höhere Grad des Wassermangels, bei dem die Temperatur erst steigt, wenn das Gewicht stürzt und die Regulation versagt.

Der Unterschied zwischen diesen beiden Vorstellungen wird deutlich, wenn ich die Fälle anführe, wo Fieber bei Zugabe von Trockenmilch auftritt. Besonders die Franzosen DEBRÉ und LELONG haben über diese Frage gearbeitet. Gibt man z. B. einem Kind von 4 kg 95 g Trockenmilch + 525 g Wasser, wie die Vorschrift lautet, so gebraucht es für seinen inneren Stoffwechsel allein 513 g Wasser; eine Zufuhr von 525 g Wasser ist also gerade an der Grenze (SCHAEFFER). Erlaubt es ihm der Zustand seiner Niere nicht, Urin in erhöhter Konzentration zu produzieren, dann kommt es zur Wärmestauung, zum Fieber, ohne daß es zur Exsikkation kommt und zur Gewichtsabnahme, die bei der echten Exsikkation stets vorhanden ist. FINKELSTEIN schreibt [1], daß dieses Fieber de lait sec „nur durch meine (RIETSCHEL) Auffassung erklärbar sei". „Ich habe", so fährt er fort, „solche Fälle früher bei konzentrierter Eiweißmilch und Vollmilch mit geringen Eiweißzulagen auch gesehen, bin aber leider bei meinen späteren Arbeiten nicht auf sie zurückgekommen. Das Material ist mir nicht zur Hand, ich weiß aber bestimmt, daß Wassergehalt und refraktrometrisch bestimmter Eiweißgehalt des Blutes normal waren. Es handelte sich meist um subfebrile oder geringe Fiebertemperaturen, kein Übergang in schwere Erscheinungen. Sollte nicht auch dieser Gegensatz zum mit Gewichtsabnahme (also exsikkativ) bedingten Fieber, das zur typischen Intoxikation überleiten kann, auf Wesensverschiedenheiten hinweisen?" Ich freue mich, daß hier FINKELSTEIN eine echte dynamische Eiweißhyperthermie ausdrücklich anerkennt. Wir haben ebenfalls öfter diese Fälle gesehen [2]. Nur für die Exsikkation will er einen prinzipiellen Unterschied machen. Auch diesen kann ich nicht anerkennen. Denn in der Exsikkation, also in jener Phase, wo es zur negativen Gewichtsbilanz kommt, wo kolloidal gebundenes Wasser aus den Zellen herbeigeholt wird, gerade da entsteht eine starke innere Wärmeproduktion, also eine Wärmekumulation, und dies gerade in einem Augenblick, der möglichst ungünstig für das Kind ist. Was soll der Säugling in dieser prekären Lage mit der neugebildeten Wärme tun? Wärme mit Wasser abgeben, heißt den Wasserverlust noch steigern, daher hyperthermiert er, und er versucht dabei, das durch Einschmelzung der Gewebe gewonnene Wasser zu benutzen, um einen Temperaturausgleich durch die nun folgende erhöhte Perspiration herbeizuführen. Besonders ungünstig wirken natürlich stets plötzlich freiwerdende Wärmemengen. Der Säugling kann auch hyperthermieren ohne Exsikkation (im Sinne FINKELSTEINS); es muß nur eine Wasserverknappung mit plötzlich auftretender hoher

[1] Persönlich in einem Briefe.

[2] Nie habe ich aber geglaubt, daß diese Fälle FINKELSTEIN als ein anders geartetes Fieber ansehen könnte, denn niemals hat er in seinen Arbeiten darüber gesprochen und immer hat er an einer *einheitlichen* Pathogenese aller Fiebertypen festgehalten.

innerer Wärmebildung vorhanden sein. Je geringer die Wärmebildung, um so stärker muß der Wasserentzug sein, um Fieber aufkommen zu lassen.

Endlich hat RIETSCHEL versucht, noch weitere Beweise für seine Anschauungen zu bringen.

1. Die subjektiven Erscheinungen beim alimentären Eiweißfieber sind völlig andere wie beim toxischen Fieber. Ich verweise hier ganz besonders auf den Selbstversuch SCHMITTs (s. S. 197), wo die Trockenheit und Wärme der Haut subjektiv unangenehm empfunden wird, um sofort bei Wasserzufuhr zu schwinden. Gerade der schnelle Rückgang der hohen Temperatur auf Wasserzufuhr spricht für eine physikalische Störung durch den Wasserverlust und nicht für ein echtes Fieber, denn letzteres würde wahrscheinlich nicht so rasch verschwinden können und ganz andere Erscheinungen machen. Und daß dies Fieber durch eine besondere Austrocknung der Leber zustande kommen sollte, dagegen spricht die klinische Erfahrung am Eiweißfieber des Erwachsenen vollständig; ja, es wäre absurd, hier eine „Austrocknung" der Leber anzunehmen.

2. Mißt man thermoelektrisch die Hauttemperatur, so zeigen sich prinzipielle Verschiedenheiten zwischen alimentärem und toxischem Fieber. Beim ersten zeigt sich ein Ansteigen der Hauttemperatur, und erst dann kommt es zum alimentärem Fieber, beim letzteren folgt die Hauttemperatur der Höhe des Fiebers, und im Beginn des Fiebers bleibt die Hauttemperatur niedrig [s. RIETSCHEL (8)].

3. Drosselt man die physikalische Regulation, z. B. durch Aufenthalt des Menschen in einem warmem Bad, so gelingt es, mit erhöhten Eiweißmengen, ja bei selbst eiweißfreier Nahrung (Alkohol), erhöhte Körpertemperaturen zu erzeugen (RIETSCHEL, SCHMITT).

4. Es ist bekannt, daß körperliche Arbeit die innere Wärmeproduktion steigert. Läßt man körperliche Arbeit leisten bei vermindertem Wasserbestand des Organismus, so tritt nach viel kürzerer Zeit Temperatursteigerung auf, als wenn der Körper bei gleicher Arbeit ausgiebig Wasser zur Verfügung hat (Versuche von RIETSCHEL und BECK).

Diese Versuche wurden so angestellt, daß Studenten 3—4 Tage lang eine sog. Trockenkost erhielten (175 g Fleisch, 70 g Fett, 375 g Rotwein und Semmeln ad libitum). Die Abnahmen betrugen 1—2 kg. Dann wurde Arbeit geleistet (Treppensteigen oder Gewicht hochziehen). Als Kontrolle wurde dieselbe Arbeit ohne vorherige Durstkur von der gleichen Person durchgeführt. Stets zeigte sich, daß nach den Dursttagen die Hyperthermie viel beträchtlicher war, um 39° und darüber betrug, während ohne Durst die Temperatur auf 37,8, 38,2, höchstens 38,5 stieg.

Der Durst schafft also eine Hyperthermiebereitschaft. Steht aber nicht so viel Wasser zur Verdunstung zur Verfügung, so kommt es zu jener inneren Wärmesteigerung, die bei starker Wasserverknappung leicht „Fieber" bildet.

Wenn dies beim Erwachsenen, bei dem diese Versuche ausgeführt wurden, der Fall ist, um wieviel leichter beim Säugling, besonders wenn man sich klarmacht, wieviel schneller der Säugling in die Durstzone kommt.

5. Sehr interessante Versuche hat WALINSKI an der GOLDSCHEIDERschen Klinik ausgeführt. Eine intravenöse Injektion von 10 ccm einer 10%igen, 20%igen, ja 25%igen NaCl-Lösung macht beim gesunden Erwachsenen fast nie eine Temperatursteigerung. Ein heißes Bad allein mit nachfolgender Packung läßt die Temperatur wohl steigen, doch hält diese Steigerung nur kurz an, da der Organismus sich schnell auf seine Normaltemperatur durch physikalische

Regulation einstellt. Wird aber eine konzentrierte Salzlösung (z. B. 10 ccm einer 20%igen NaCl-Lösung) 5 Minuten vor einem heißen Bad injiziert, dann blieb in der nachfolgenden Packung die Körpertemperatur bis 4 Stunden und 46 Minuten über 40° C und 22 Minuten bis 41° und stieg sogar einmal auf 42° C (WALINSKI). Durch die Injektion der hypertonischen NaCl-Lösung wird die Wasserabgabe (Schweißsekretion, Perspiratio insensibilis) gehemmt und damit die Wärmeabgabe erschwert, zugleich kommt es aber zu vermehrter innerer Wärmebildung (dynamischer Salzfaktor). Das eine allein reicht nicht aus, beides zusammen läßt die Körpertemperatur steigen, auch hier handelt es sich nicht um ein echtes Fieber, sondern um eine echte „Wärmekumulation". Daß tatsächlich die fiebernden Patienten in einen Durstzustand geraten waren, zeigt die Tatsache, daß diese, die nur das heiße Bad mit nachfolgender Packung erhielten, durchschnittlich 2 kg Wasser verloren, die Patienten aber, denen dazu noch Kochsalz intravenös injiziert wurde, verloren bei gleicher Schwitzpackung nur 0,9 kg Wasser.

6. OROSZ möchte auch in dem Verhalten des alimentären Fiebers gegen Antipyretica gegenüber dem toxischen Fieber einen Unterschied finden, als das alimentäre Fieber auf Antipyretica nicht anspricht. Das würde eine Stütze für die Auffassung RIETSCHELS vorstellen. FINKELSTEIN (13) hat dem widersprochen. Da diese Frage ungeklärt ist und wir aus begreiflichen Gründen auch unterlassen haben, neue Versuche anzustellen, so soll sie aus der Diskussion ausgeschalten werden. Es sei zugegeben, daß ihre klinische Lösung großen Schwierigkeiten begegnet.

Kurz, alle klinischen Tatsachen stehen mit der Auffassung, die wir vertreten, am besten im Einklang und ich verstehe nicht, warum FINKELSTEIN diese innere Wärmeentstehung so völlig vernachlässigt. Er scheint heute geneigt, einen Mittelweg gehen zu wollen, und deutet ihn am Schluß seiner Arbeit (12) an. „Gilt doch ganz allgemein der Satz, daß fieberhafte Temperatursteigerung nicht durch Wärmestauung, sondern durch erhöhte Wärmebildung zustande kommt. Aber während bei normaler Regulation beträchtlich höhere Wärmemengen fortgeschafft werden, als sie beim Fieber zu finden sind, schafft die fehlerhafte Funktion des Wärmezentrums im Fieber ein Mißverhältnis zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe, das alsbald zu einer höheren Temperaturlage führen muß. In diesem Sinne könnte eine primär gesteigerte Wärmeerzeugung, wie sie von RIETSCHEL ins Auge gefaßt wird, bis zu einem gewissen Grade auch dann als ein begünstigender Faktor bei der Entstehung des Eiweiß- und NaCl-Anreicherungsfiebers angesehen werden, wenn man die wesentliche Ursache in der Austrocknung sieht."

Auch gegen diese Anschauung muß ich Einspruch erheben, vor allem dagegen, als ob ich nicht die Exsikkation anerkenne. Immer wieder muß ich betonen, daß die Wasserverknappung die wesentlichste Vorbedingung zum echten alimentären Fieber ist. *Je größer die Wärmekumulation, um so geringer kann die Wasserverknappung sein, und es braucht nicht stets zur Exsikkation, d. h. zum Versagen der Regulation zu kommen,* wenn die Wärmebildung exzessiv hoch ist. In solchen Fällen fühlen sich die Kinder trotz der hohen Temperatur noch leidlich wohl. *In der Exsikkationsperiode dagegen genügen schon geringe Wärmemengen, um die Temperatur in die Höhe zu schnellen.* Daß FINKELSTEIN sogar dazu gelangt, zwei verschiedene Fieber anzunehmen, um seine Theorie zu retten, da er zugeben muß, daß es alimentäres Fieber ohne Bluteindickung, d. h. ohne Exsikkation gibt (fièvre de lait sec) ist sehr verwunderlich. Früher hat er stets betont, daß

das gesamte alimentäre Fieber eine einheitliche Pathogenese habe. Noch kurz ein Wort zur Deutung MOROS, daß das alimentäre Fieber der Ausdruck einer Peptid- bzw. Aminvergiftung sei. Die Säuglinge MOROS boten nicht das Bild eines rein alimentären Fiebers, sondern befanden sich schon im Zustand der Intoxikation, da sie heftige Durchfälle und Gewichtsstürze dabei hatten und zum Teil schwerste Krankheitsbilder boten.

Alimentäres Fieber und Intoxikation.

Einigkeit besteht heute daher unter allen Autoren, daß das alimentäre (Durst-) Fieber eine Folge der Wasserverknappung bzw. der Exsikkation ist und daß weiter auch die alimentäre Intoxikation des Säuglings eine Folge der Exsikkation ist. Diese letztere Anschauung hat als erster — das muß gerechterweise gesagt werden — zuerst FINKELSTEIN hervorgehoben. Erst dann sind MCKIM MARIOTT und BESSAU gefolgt und haben die Pathogenese der Toxikose mit dem akuten Wassermangel in Verbindung gebracht und SCHIFF, ROSENBAUM, KRAMAR u. a. sind ihnen in dieser Ansicht gefolgt. Freilich herrschen über die feineren Vorgänge noch nicht Klarheit. Sicher führt der Wasserverlust bei eiweißhaltiger Nahrung beim Säugling (wie beim Tier) zu Fieber. Ob diese Wasserverluste durch Durchfälle, starke Diurese, verringertes Wasserangebot bei gleichzeitigem Nahrungs- insbesondere Eiweißangebot oder durch Zulage hydropigener Stoffe (NaCl, Eiweiß) zustande kommt, ist gleichgültig. Stets wird der Wasserstoffwechsel im Sinne einer Eintrocknung verändert und kommt nun noch, wie wohl in allen Fällen, eine innere Wärmesteigerung hinzu, dann tritt Fieber auf. Dies Fieber nennen wir alimentäres Fieber, das aus dem Mißverhältnis zwischen Wärmeproduktion und Aufrechterhaltung des H_2O-Stoffwechsels entsteht. Aber wohlgemerkt: Alimentäres Fieber bedeutet noch nicht Intoxikation. *Das alimentäre Fieber ist nur das prämonitorische Symptom der Intoxikation.* Das ist von prinzipieller Wichtigkeit. Immer geht das Fieber der Intoxikation voran und klinisch ist das Eiweiß- und das Kochsalzfieber hunderte Male gesehen worden, ohne daß das Kind toxische Symptome bot[1]. Freilich kann sich leicht die Intoxikation daraus entwickeln. Ja, dieser Übergang kann sehr schnell vor sich gehen (KLEINSCHMIDT, CORCAN). Schon aus diesem Grunde ist es unseres Erachtens unmöglich, selbst beim Eiweißfieber die Temperaturerhöhung durch Resorption von Nahrungseiweißprodukten zu erklären, ganz abgesehen davon, daß dann das NaCl und Harnstoffieber eine ganz andere Erklärung forderten. Auch ROSENBAUM, der für das alimentäre Fieber eine echte toxische Genese, also ein cerebral bedingtes Fieber annimmt, gibt zu, daß „auch bei sicherem Fehlen von aminbildender Muttersubstanz (Eiweiß) im Darmkanal das toxische Syndrom in vollem Umfang auftreten kann, also eine enterogene Aminüberschwemmung des Organismus nicht zur Toxikoseentstehung erforderlich ist".

Aber wie schon gesagt, das in der Exsikkation befindliche, in seinem Wasser- und Wärmehaushalt gestörte Kind kann außerordentlich leicht in die Toxikose hinübergleiten. Ich erinnere an klinische Beobachtungen von GÖPPERT, BESSAU. Auch KLEINSCHMIDT sah bei einem über 4 Monate alten Säugling, dem im

[1] Diese Tatsache allein sollte genügen, um das alimentäre Fieber, das übrigens viele Tage bestehen kann, noch nicht als Zeichen der Vergiftung anzusehen, denn alle anderen Zeichen der Intoxikation können fehlen.

Stadium der Reparation 450 ccm konzentrierte Eiweißmilch verabreicht wurde, zunächst Fieber, Erbrechen, dann trat Apathie, große Atmung, Durchfall, Gewichtssturz ein, und das Kind starb unter dem typischen Bild der alimentären Intoxikation. Solche Beispiele ließen sich leicht vermehren. Und wenn im Experiment meist nur Fieber sich zeigte, und nur hie und da leichte Anfangssymptome einer toxischen Reaktion, so ist nicht daran zu zweifeln, daß bei längerer Einschränkung der Wasserzufuhr das Kind toxisch werden kann.

So bleibt die Exsikkose der wesentlichste pathogenetische Faktor der alimentären Intoxikation (FINKELSTEIN, SCHIFF, RIETSCHEL u. v. a.). In diesem Exsikkationszustand kommt es nun zur Bildung von Giften und damit zum toxischen Zustand zur Intoxikation. Diese Gifte können entstehen

1. durch Aminresorption vom Darm aus,
2. durch bakterielle Gifte,
3. durch eine Schädigung der Organfunktion im allgemeinen, besonders einer Leberschädigung, durch welche eine Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels erfolgt und damit ein Shockgift entsteht (SCHIFF, zum Teil FINKELSTEIN).

Wir wollen uns nicht in eine Diskussion einlassen und schließen uns aber der Ansicht SCHIFFs an. Woher das Shockgift stammt, ob aus dem Nahrungseiweiß, aus dem Körperzelleiweiß, oder auch einmal durch Bakterien, lassen wir ganz dahingestellt. Wir halten alle Möglichkeiten für gegeben; denn daß es mit Coli-, Ruhr-, Typhusendotoxinen gelingt (BESSAU, ROSENBAUM) das Bild einer Intoxikation beim exsikkierten Tier hervorzurufen, kann nicht in Zweifel gezogen werden. Daß aber stets Coliendotoxin die alimentäre Toxikose hervorrufen sollte, ist unwahrscheinlich. „Das Entscheidende ist, daß ein Shockgift gebildet wird und daß dieses auf den Organismus einwirkt. So ist es auch zu erklären, daß der für die Toxikose charakteristische Symptomenkomplex bei den ätiologisch verschiedensten Erkrankungen in Erscheinung treten kann. Wir sehen Toxikosen bei alimentären Störungen ebenso wie bei Infektion". Daher ist eine einheitliche Ätiologie der Toxikose abzulehnen. „*Einheitlich ist der Reaktionsablauf, nicht die Ätiologie*" (SCHIFF). Unter Umständen kann vielleicht auch ohne Wasserverarmung einmal allein durch ein Shockgift (bakteriell) ein toxisches Symptomenbild ausgelöst werden (z. B. Typhus).

Ich möchte dabei an den Vergleich erinnern, auf den ich in einer kürzlich erschienenen Arbeit (8) hingewiesen habe: an den Hitzschlag und an die Wärmestauung im Sommer sowie an die Sommerbrechdurchfälle. Die hohen Hyperpyrexien im Sommer, wie wir sie heute kaum mehr sehen, sind uns älteren Klinikern als echte Wärmestauungen bekannt. Wärmestauung ist die Folge einer Störung der physikalischen Wärmeregulation, nicht mehr. Hitzschlag des Erwachsenen wie des Säuglings, sei er durch Insolation, sei er durch reine Wärmestauung entstanden, ist die Folge dieser Wärmestauung. Hier entwickelt sich durch ein im Körper infolge der länger dauernden Hyperpyrexie, vielleicht gepaart mit Exsikkation ein Shockgift, und dies führt zu einem schweren toxischen Symptomenbild, evtl. mit Krämpfen und Durchfall, d. h. zur Intoxikation. Kein Mensch wird die vorhergehende Körpertemperatursteigerung als toxisches Fieber ansehen, aber der Vorläufer und Bereiter des toxischen Syndroms (Bewußtlosigkeit, Krämpfe, evtl. Durchfälle) ist es. So stehen die Sommererkrankungen der Säuglinge pathogenetisch eng verbunden mit den alimentären, denn auch

bei ihnen kommt es erst zu Störungen des Wasser- und Wärmestoffwechsels, und dann zur Intoxikation.

In diesem toxischen Zustand ist es natürlich möglich, daß es auch zum echten, „cerebral bedingten" Fieber kommen kann. Daher ist das Fieber im toxischen Zustand nicht immer mehr eine rein physikalische Hyperthermie. Freilich ist es auffallend, wie schnell das Fieber bei der alimentären Intoxikation auf Wasserzufuhr abfallen kann.

Therapie des alimentären Fiebers und der alimentären Intoxikation.

Es ist klar, wenn das alimentäre Fieber durch die Wasserverknappung bedingt ist, daß zweierlei Forderungen erfüllt werden müssen, um das Fieber und damit den drohenden Intoxikationszustand zu bekämpfen:

1. Zufuhr von Wasser,

2. Fortlassung aller Nahrungsmittel, besonders aber solcher, die die Exsikkation begünstigen. Dazu gehört in erster Linie Eiweiß, aber auch Zucker, Fett, Molke, da sie oft die Durchfälle begünstigen und damit der Exsikkation Vorschub leisten. Es ist durch Hunderte von Beobachtungen bewiesen, daß Wasserzufuhr stets in kurzer Zeit das rein alimentäre Fieber absinken läßt, selbst wenn sogar große Eiweißmengen weitergegeben werden. Damit ist die eigentliche Frage der Therapie des alimentären Fiebers erledigt. Aber es liegt nahe, noch mit einigen Worten auf die Therapie der alimentären Intoxikation einzugehen.

Auch hier steht die Bekämpfung der Exsikkose und zweitens die der Vergiftung im Vordergrund, Wasserzufuhr und Nahrungsentziehung sind daher auch in erster Linie am Platze. Gelingt sie oral und bricht das Kind nicht, dann glückt die Reparation meist. MARFAN, ebenso wie MONRAD geben solange Tee, bis die Symptome der Toxikose geschwunden sind und sind mit den Erfolgen sehr zufrieden (Dauer 2—3—4 Tage). SCHIFF hat neuerdings vorgeschlagen, eine eiweißfreie Nahrung zu geben, die aus RINGER-Lösung oder verdünnter Molke + 15% Nährzucker bestand. Er hat diese Therapie in wenigen Fällen angewandt und ist sehr zufrieden damit. Wir selbst haben darüber keine Erfahrung. YLPPÖ lehnt sie ab. Ist aber durch dauerndes (wohl cerebral bedingtes) Erbrechen die perorale Zufuhr von Wasser nicht möglich, dann tritt die parenterale Wasserzufuhr in den Vordergrund. Hier werden NaCl-Infusionen (mit RINGER-Lösung), sei es subcutan, sei es intraperitoneal, sei es intravenös empfohlen, auch 5%ige Traubenzuckerlösungen oder Bluttransfusionen.

Wir müssen uns darüber ganz klar sein, daß, wenn wir uns im Durstzustand befinden, eine isotonische NaCl-Lösung vorübergehend den Wasserbestand wohl vermehren kann, daß aber doch nicht das ganze infundierte Wasser frei wird, da immer das gegebene NaCl innerlich Wasser bindet. Kein Mensch wird mit NaCl-Zusatz seinen Durst löschen. Man sieht daher auch meist nach NaCl-Infusionen nur vorübergehende Besserung, Minderung des Brechreizes, aber meist nur für kurze Zeit. Wir halten aus diesem Grunde Kochsalzinfusionen (intravenös oder subcutan) bei der Exsikkose für keine richtige Therapie. Die in Amerika so oft angewandten Bluttransfusionen haben uns auch nicht befriedigt. Uns scheinen 5%ige Traubenzuckerlösungen allein oder mit Zusatz von $^1/_4$—$^1/_5$

RINGER-Lösung am besten zu sein. Ganz ausgezeichnet hat sich uns dagegen eine Methode erwiesen, die KARELITZ und SCHICK zuerst angegeben haben und die wir jüngst bei einer sehr schweren Toxikose angewendet haben, die schlagartig sich besserte, das ist die 24stündige tropfenweise Applikation von Traubenzuckerlösung in die Vene mit völligem Ausschluß jeder peroralen Wasserzufuhr. Man bedenke, jede perorale Zufuhr, und wenn es auch nur Wasser ist, wirkt sekretions- und peristaltikerregend und es ist wichtig, den Darm absolut ruhig zu stellen. Das gelingt durch die intravenöse Tropfzufuhr. Man hat den Eindruck, daß die Aufhebung der Nierensperre sofort die Entgiftung herbeiführt.

In Kürze sei der Fall mitgeteilt, den wir auf diese Weise behandelten.

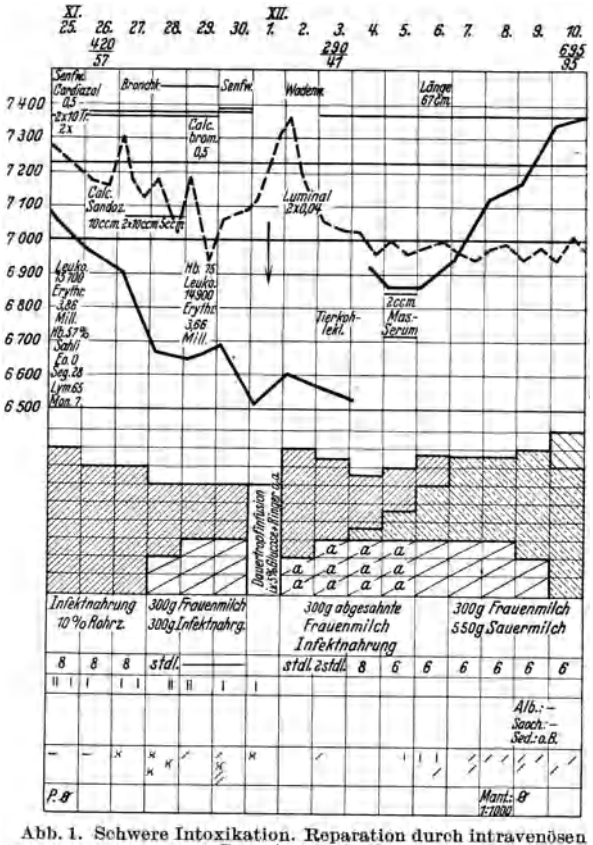


Abb. 1. Schwere Intoxikation. Reparation durch intravenösen Dauertropfeinlauf.

Werner H., 9 Monate (Nr. 514, 1932), aufgenommen am 18. 11. 1932. Am 25. 11. unter hohem Fieber schwerster toxischer Zustand. Dauerndes Erbrechen. Turgor der Haut sehr schlecht, Fontanelle eingesunken. Hautfarbe grau. Typischer Intoxikationsbefund. Der Zustand hält in den nächsten Tagen an. Unter Zugabe von 10%iger Rohrzuckerlösung und am 28. 11. Zugabe von 200 bis 300 g Frauenmilch bleibt der Intoxikationszustand der gleiche. Nun wurde am 1. 12. eine intravenöse Tropfinjektion nach Freilegung der Armvene vorgenommen. Im ganzen wurden 700 ccm 5%ige Traubenzuckerlösung und RINGER-Lösung ää tropfenweise infundiert[1]. Schon am Abend Einsinken des gewölbten Abdomens. Starke Urinsekretion. Der toxische Zustand völlig verschwunden. Dabei hohes Fieber bis 40,6° (Kochsalzfieber?). Am nächsten Tag bekommt das Kind, da keine Durchfälle mehr vorhanden sind, 10%ige Rohrzuckerlösung und abgesahnte Frauenmilch. Vom 4. 12. ab etwas Sauermilch. Unter dieser Nahrung völlige Heilung.

Wir können nur sagen, wir haben einen solchen Erfolg bei diesem Kinde nicht für möglich gehalten. Technisch ist das Einbinden der Kanüle nicht ganz leicht. Doch ist der

[1] Während der Korrektur erscheint eine Arbeit aus der Tübinger Universitäts-Kinderklinik von HELGA SCHMIEDEBERG [Mschr. Kinderheilk. **60**, 220 (1934)], die die Methode der intravenösen Tropfeinläufe nach SCHICK und KARELITZ bei 23 Kindern anwendete. Von ihnen starben 17 = 73%. Verfasserin ist daher von einer überlegenen Leistung der neuen Behandlung nicht überzeugt. Doch betont sie, daß sie doch immer wieder am Krankenbett den Eindruck bekommen hat, daß die Methode des Dauertropfeinlaufs im Einzelfall von großem Wert war. Jedenfalls müssen weitere Erfahrungen gesammelt werden.

operative Eingriff stets zu erlernen. Es wäre wünschenswert, wenn weitere Erfahrungen gesammelt würden. Es ist dies allerdings dadurch erschwert, als sehr schwere Exsikkationen wir und wohl auch andere Kliniken nur sehr selten sehen.

Wir sind am Ende. Ich habe versucht, eine Übersicht über den Begriff „alimentäres Fieber" zu geben, die vielen Irrwege aufgezeichnet, die man hat gehen müssen, bis endlich erkannt wurde, daß in all den vielen „Fiebern" (NaCl, Harnstoff, Durst, Eiweiß usw.) eine und dieselbe Ursache wirkte, die Wasserverknappung. Ich habe versucht, diese Temperaturerhöhung aus der Störung des Wasserstoffwechsels physikalisch zu erklären und ich glaube, daß diese Anschauung so festgestützt ist, daß sie nicht so leicht abgelehnt werden kann. Es mutet mich als Deutschen fast wie eine Ironie an, daß die französischen Pädiater und Physiologen diese meine Anschauung wesentlich angenommen haben, während in Deutschland viele führende Kinderärzte dieser Theorie ablehnend gegenüberstehen. Hoffen wir, daß wir auch bei unseren deutschen Kollegen die Anerkennung einst erhalten, um die wir ringen.

Anhang.

Das Neugeborenenfieber

(transitorisches Fieber, Durstfieber der Neugeborenen).

Literatur.

ADAIR, F. L. et CHESTER A. STEWART: Fever in the newborn infant. Amer. J. Dis. Childr. **31**, 846 (1926).

ARON: Durstschäden im Kindesalter. Klin. Wschr. **1926**, 832.

BAKWIN and GOSS: Dehydration Fever in New-Born. Amer. J. Dis. Childr. **24**, 508 (1922).

— and MORRIS: The effekt of fluid on the temperature and bloodconcentration in the new-born with fever. Amer. J. Dis. Childr. **27**, 578 (1924).

— Fever in new-born infants. Amer. J. Dis. Childr. **31**, 102 (1926).

CRANDALL: Inanation fever. Arch. of Pediatr. **1899**, 174.

ERÖSS: Untersuchungen über den normalen Temperaturverlauf in den ersten Lebenstagen. Jb. Kinderheilk. **24**, 189 (1886).

FABER: Food requirements in new-born infants. Amer. J. Dis. Childr. **24**, 56 (1922).

FEHLING: Arch. Gynäk. **6**, 385.

GÖPPERT: Die Bedeutung des Durstes für das Manifestwerden der Intoxikation. Mschr. Kinderheilk. **18**, 481 (1920).

GRULEE: A peculiar fever of infancy, probably due to depletion on of the water reserve of the body. Amer. J. Dis. Childr. **21**, 220 (1921).

GUNDOBIN: Die Besonderheiten des Kindesalters. Berlin 1912.

HELLER: Fieberhafte Temperaturen bei neugeborenen Kindern in den ersten Lebenstagen. Z. Kinderheilk. **4**, 55 (1912).

HIRSCH: Durstschäden bei Brustkindern. Z. Kinderheilk. **40**, 629 (1926).

HOLT EMMET: Inanition fever. Arch. of Pediatr. **12**, 560 (1895).

JASCHKE, v.: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. Deutsche Frauenheilkunde, 2. Aufl., Bd. 3. München: J. F. Bergmann 1927.

LACHS: Slg klin. Vortr. Volkmann **1901**, 307.

LÉPINE: Gaz. méd. **1870**, 368.

MAYER, AUG.: Über Entstehung und Bedeutung des sog. Hungerfiebers bei Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **64**, H. 3/4 (1923/24).

PÉTERI: Beiträge zum pathologischen Wesen und zur Therapie des transitorischen Fiebers bei Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **80**, 612 (1914).

POECK: Über Durstfieber bei Neugeborenen. Zbl. Gynäk. **49**, 1325 (1925).

PUCHER: J. of biol. Chem. **76** (1928).

REUSS, v.: Über transitorisches Fieber bei Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **4**, 32 (1912).

Rietschel, Prinke u. Strieck: Über Arbeits- (Schrei-) -Hyperthermie bei Säuglingen. Z. Kinderheilk. **43**, 221.
Rott: Beiträge zur Wesenserklärung der physiologischen Gewichtsabnahme der Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **1**, 43 (1910).
Schick: Zur Frage der physiologischen Körpergewichtsabnahme bei Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **13**, 257 (1915).
Seitz: Physiologie und Diätetik des Neugeborenen. Winckels Handbuch, Bd. 2. Wiesbaden 1904.
Sherman, D. H., G. W. Pucher and H. Lohnes: Blood Chemistry of the New-born. Amer. J. Dis. Childr. **30**, 496 (1925).
Sommer: Dtsch. med. Wschr. **1880**, 569.
Straub: Über den Einfluß des Wasserentzugs auf den Stoffwechsel und den Kreislauf. Z. Biol. **38**, 537 (1899).
Zmudsinski: Inaug.-Diss. 1910. Zit. bei Gundobin.

Als „Fieber der neugeborenen Kinder" bezeichnen wir im allgemeinen eine Temperatursteigerung innerhalb der ersten Tage nach der Geburt (mit Ausnahme des ersten Tages), ohne daß eine Erkrankung oder eine Überwärmung nachweisbar ist. Es handelt sich um ein „Fieber ohne Befund" (v. Reuss). Dieses Fieber ist klinisch schon länger bekannt. Besonders hat Emmet Holt in Amerika 1895 ausführlich dieses Fieber beschrieben und mit der geringen Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht (Inanition fever). In seinem Lehrbuch (1909) widmet er diesem Inanition fever eine eigene Abhandlung. Indessen ist Holt nicht der erste Autor, der dieses Fieber klinisch gesehen hat. Vor ihm hat in Amerika McLane (1890) über einen interessanten Fall berichtet, den Holt zitiert. Das Neugeborene fieberte über den 6. Tag hinaus bis zum 9. Tage, zeigte große Unruhe, Trockenheit der Haut und der Lippen waren in geradezu beängstigender Weise vorhanden. Eine milchreiche Amme wurde rasch herbeigeschafft und 5 (!) Stunden nach dem ersten Anlegen kehrte die Temperatur wieder zur Norm zurück und das Kind, das vorher einen hoffnungslosen Anblick darbot, erholte sich rasch wieder. Nach E. Holt hat in Amerika Crandell (1899) dies Fieber ausführlich behandelt. Die Amerikaner stellten die Harmlosigkeit dieser Temperatursteigerungen fest. Dabei beobachteten sie in 10% aller Neugeborenen solche Temperatursteigerungen, wobei Fieber bis 39, ja bis 40° C (102—104° F) bestand. E. Holt erwähnt schon richtig, daß ihm die große Gewichtsabnahme, die diese Kinder boten, aufgefallen sei. Betrug doch die Abnahme dieser fiebernden Kinder bis 28 ounces (das sind 794 g), während die nichtfiebernden Kinder höchstens 20 ounces (567 g) abnahmen, durchschnittlich aber nicht mehr als 10 ounces (283 g). Sobald die Kinder zunahmen, fiel das Fieber.

In der Diskussion zu dem Vortrage von E. Holt spricht Christopher von der „starvation temperature". Er möchte also den Hunger allein dafür verantwortlich machen, während E. Holt den Hunger und Durst in den Vordergrund stellte.

Vor E. Holt hatte Eröss (1886), ein ungarischer Pädiater, auf eine geringe Steigerung der Temperatur der Neugeborenen, besonders am zweiten Tage hingewiesen. Eröss hatte von 100 Neugeborenen die Temperaturen addiert und alsdann das Mittel gezogen und kam zu den Durchschnittswerten bei gut entwickelten Kindern:

1. Tag: 36,51	3. Tag: 37,2
2. „ 37,3	4. „ 37,14

FÖRSTER, der diese Verhältnisse nachprüfte, fand, daß am 2. Tage durchschnittlich das Maximum der Temperatur auftrat mit einem Durchschnittswert von 37,54° C. Also gerade in den Tagen, wo der Säugling keine oder sehr wenig Nahrung zu sich nimmt, so schloß FÖRSTER, hat der Säugling eine erhöhte Temperatur, also muß gerade in diesen Tagen mehr Wärme gebildet werden. Vor den Amerikanern sahen ERÖSS (1891) wie FÖRSTER bei den Kindern, die am höchsten fieberten, ebenfalls eine bedeutende Abnahme. ERÖSS bezieht dieses Fieber auf „Krankheitszustände minderer Bedeutung", wie Dyspepsien, Nabelstörungen usw. Aus der Literatur ist zu ersehen, daß einige ältere Autoren ebenfalls dieses Fieber gesehen und beschrieben haben (SCHÄFER, LÉPINE, FEHLING, SOMMER). LACHS schreibt: „Wir haben manchmal bei augenscheinlich gesunden Neugeborenen solche Temperaturen gefunden, wie man sie bei Erwachsenen nur bei äußerst schweren Erkrankungen findet". Endlich sind noch LACHS und ZMUDZINSKI (bei GUNDOBIN) zu nennen, die dieses Fieber erwähnen. Aber erst durch die Arbeiten von v. REUSS und besonders HELLER (1912), die völlig unabhängig voneinander dieses Fieber klinisch beschrieben, wurde diese klinische Tatsache in Deutschland bekannt und gewürdigt. v. REUSS teilt 23 Neugeborene mit, bei denen er dieses Fieber beobachtet hat. Gewöhnlich tritt es am 3. oder 4. Tage auf, seltener am 5. Tag. Oft hält es nur einige Stunden an, gewöhnlich aber nur 2—3 Tage, niemals überdauert es den 5. Tag. Kühle Packungen läßt das Fieber beträchtlich vermindern oder auch zum Schwinden bringen. Während des Fiebers sind manche Kinder sehr unruhig, andere machen mehr einen apathischen, schläfrigen Eindruck. Über die Ursachen meint v. REUSS, daß in den ersten Lebenstagen so eingreifende Veränderungen im Stoffwechsel vor sich gehen, daß das Fieber in dem Zusammenwirken verschiedener Ursachen seinen Ursprung habe. Er weist auch auf den Übergang der Meconiumflora zur Mischflora im Darm hin und glaubt, daß evtl. bakterielle Zersetzungsprodukte dabei resorbiert werden könnten; er hält es aber auch für möglich, daß die infolge geringer Flüssigkeitsaufnahme eintretende Wasserverarmung und die dadurch eintretende Konzentration der Gewebssäfte für das Fieber eine unterstützende Rolle spiele. Endlich betont er auch die Rückständigkeit des Wärmeregulationsmechanismus. Das letztere Moment wird von ECKSTEIN allerdings scharf abgelehnt.

HELLER hat in 17% der Neugeborenen im Kaiserin Auguste-Viktoria-Haus dieses Fieber beobachtet und weist ebenso wie HOLT auf die innigen Beziehungen zwischen Fieber und Gewichtsabnahme hin. Bei einem Gewichtsverlust von über 500 g fieberten schon 55% der Kinder. Freilich fieberten auch einige Kinder (5,4%), die nur einen Gewichtsverlust von 2—300 g boten. Immerhin verficht HELLER ähnliche Anschauungen wie EMMET HOLT und macht für das Fieber die Konzentrationsstörung des Organismus durch die Wasserabgabe verantwortlich. Wie er sich allerdings dieses „Durstfieber" vorstellt, wird nicht angeführt. Er diskutiert noch eine andere Möglichkeit, als durch die Eiweißeinschmelzung vielleicht pyretogene Substanzen entstehen könnten, die für das Fieber verantwortlich zu machen sind.

Von den Geburtshelfern haben sich v. JASCHKE und A. MAYER besonders geäußert. JASCHKE hat das Fieber nur in 0,5%, A. MAYER in 5% der Neugeborenen beobachtet. JASCHKE kann sich nicht überzeugen, daß ein Zusammenhang zwischen der physiologischen Abnahme und dem Neugeborenen Fieber

besteht, er vermutet, daß bei der Ansiedelung der Darmflora pyrogene Substanzen bakterieller Art entstehen. In Amerika hat dann BAKWIN zu der Frage der Entstehung des Neugeborenenfiebers Stellung genommen. Er führte refraktometrische Bestimmungen des Blutserums aus und fand, daß das Neugeborenenfieber stets mit einer Verminderung von Wasser und Erhöhung des Serumeiweißwertes einhergeht. Der Temperaturabfall trifft zusammen mit dem Anstieg des Plasmawassers. Bei normalen nicht fiebernden Kindern fand er im Serum keinen ähnlichen Anstieg, ja selbst nicht bei Neugeborenen, deren Fieber auf sicher infektiöser Grundlage entstanden war. In einer späteren Arbeit mit MORRIS vermag er diese These noch zu stützen. Die Serumeiweißkonzentration vermag bei Neugeborenenfieber bis 7,5, ja bis 9% zu steigen (gegen 6—7% normal). Es genügte 35 ccm pro Kilogramm Wasser zu geben und die Serumwerte sowie Temperatur gingen in 30—90 Minuten zur Norm zurück. Bei subcutaner oder intraperitonealer Zufuhr (von NaCl-Lösung) war der Erfolg nicht so prompt als nach Wasser per os. Es ging die Temperatur viel langsamer zurück, um unter Umständen dann wieder zu steigen. Als Beispiel dienen folgende Protokolle:

Zeit	Temperatur	Eiweißwert im Serum in Prozent
3^{00} nachm.	39,3	7,55
3^{10} „	39,3	7,55
3^{25} „	39,2	—
3^{45} „	39,3	—
4^{25} „	39,0	8,02
4^{40} 150 ccm isotonische NaCl-Lösung subcutan injiziert.		
5^{00} nachm.	38,6	—
5^{20} „	38,2	7,73
5^{50} „	37,9	7,55
6^{30} „	38,1	7,37
7^{45} „	39,2	—
9^{10} „	39,4	7,96
10^{15} „	39,5	7,78

Stets sank dagegen bei oraler Verabreichung das Fieber sehr schnell und der Serumwert ging herab.

Dieser Parallelismus zwischen Serumkonzentration und Fieberanstieg läßt das Neugeborenenfieber als „relatives Durstfieber" erscheinen. Auch FINKELSTEIN meint, daß unter den gegebenen Verhältnissen die Deutung des Neugeborenenfiebers als Durstfieber näher lege als jede andere. Natürlich läßt sich nicht völlig in Abrede stellen, daß die Gegenwart von Zerfallsprodukten aus dem Blut (FREUND) oder den Körpergeweben begünstigend wirken können, doch liegt besonders nach den Ausführungen in der vorhergehenden Arbeit kein Grund vor, an der Pathogenese des Neugeborenenfiebers als Durstfieber zu zweifeln.

Erwähnenswert sind die Feststellungen, die die amerikansschen Autoren D. ADAIR und CHESTER A. STEWART gemacht haben. Sie haben bei 871 Neugeborenen, die während 13 Monate in gleicher Weise gepflegt und ernährt wurden, deutlich feststellen können, daß dieses Neugeborenenfieber nicht allein von der Ernährung (speziell nicht allein vom Durst) abhängig war, sondern auch von der Außentemperatur.

Sie erhielten folgende Ergebnisse:

	Geburtenzahl	Zahl der Fieberfälle	Prozent
Januar	49	4	8,2
Februar	65	2	3,1
März	55	0	0
April	60	3	5,0
Mai	69	12	17,4
Juni	53	18	34,0
Juli	65	18	27,7
August	69	15	21,7
September	65	15	23,7
Oktober	57	4	7,0
November	62	4	6,5
Dezember	66	2	3,0
Januar	88	2	2,4
	817	99	12,2

Diese Beobachtungen besagen, daß in der Neugeborenenzeit der ersten Tage eine Temperaturerhöhungsbereitschaft vorhanden ist, so daß äußere Momente, die einer Überhitzung Vorschub leisten, leichter zu solchen Temperatursteigerungen führen.

Das klinische Bild des transitorischen Fiebers.

Das klinische Bild ist von den verschiedensten Autoren beschrieben worden (REUSS, HELLER, GÖPPERT, HIRSCH, ARON u. a.). In den leichten Fällen kommt es nur zu einem Temperaturanstieg ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens. Als Beispiel nehmen wir ein Kind aus der Arbeit von H. HIRSCH.

Frieda C. Anfangsgewicht 3300 g. Länge 50 cm. Am 1. Tag 50 g Tee. Am 2. Tag 65 g Brust und 110 g Tee. Am 3. Tag 160 g Brust und 75 g Tee. Am 4. Tag 225 g Brust. Allgemeinbefinden des Kindes gut, dagegen ständige Abnahme der Gewichtskurve, um am 5. Tag 2850 g zu erreichen. An diesem Tage Kind mittags sehr unruhig, Körpertemperatur von 40,4°. Kind dabei sehr unruhig, schreit mit heiserer Stimme. Die Haut ist trocken, faltig, besonders an den Fußgelenken, Zunge und Mund sind hochrot, Kind macht mit der Zunge Leckbewegungen, der Bauch kahnförmig eingesunken, ebenso die große Fontanelle. Ein Teelöffel Tee wird gierig getrunken. Diagnose: Durstfieber infolge ungenügender Flüssigkeitszufuhr. Zufütterung von Tee. Bis abends 7 Uhr hat das Kind 205 g Brust und 110 g Tee getrunken. Temperatur bis abends 7 Uhr auf 37,3° gefallen. Am nächsten Tag Temperatur 36,9°. In den nächsten Tagen genügende Mengen Brustmilch und Tee. Temperatur normal. Gewichtskurve steigt an. Allgemeinbefinden gut.

In schwereren Fällen des Wasserentzuges kann es zu bedrohlichen, das Leben gefährdenden Zuständen kommen. Die Kinder schreien mit heiserer Stimme, die Zunge ist trocken, der Kopf hochrot, die Haut faltig und trocken, heiß; es stellt sich schwere Apathie mit cerebralem Erbrechen ein. Dabei stets starker Gewichtsabfall. Ein Beispiel mag diesen Zustand erläutern (HIRSCH).

Marianne L. 1. Kind. Am 23. 2. spontan geboren. Nach 36 Stunden zum erstenmal angelegt, angeblich gut getrunken, auch noch am 3. Tage. Am 3. Lebenstage nachmittags heftiges Erbrechen schleimiger Massen. Häufige Entleerung kleiner dunkler, schwarzgrüner Stühle; dabei ruheloses Schreien und große Unruhe. Befund: Kind völlig ausgetrocknet, schreit mit heiserer Stimme. Zunge körnig, Mund hochrot, Haut faltig trocken. Temperatur beträgt 38,6°. Herztöne kräftig, Nabel o. B. Pulmones o. B. Am Abdomen keine Steifung zu sehen. Kind trinkt vom Löffel hastig und gierig Tee mit Zucker, den es aber nach 5 Minuten erbricht. Nach 10 Minuten wiederum gekühlter Tee, dann gekühlte,

abgespritzte Frauenmilch gereicht. Beides wird erbrochen. Kind wird darauf in einen kühlen Raum gestellt und erhält die Nacht hindurch recht hohe Kochsalzklysmen von etwa 20—30 ccm mehrere Male mittels Darmschlauch. Am 27. 2. sieht das Kind viel besser aus, der Turgor hat sich wesentlich gebessert. Es schreit nur hin und wieder, die Temperatur ist auf 36,8 gefallen, es trinkt vom Löffel, ohne wesentlich zu erbrechen. Es wird von jetzt ab 6mal täglich angelegt und erholt sich schnell.

Auch hier sieht man, wie schnell die schwere Exsikkation in das Bild der Intoxikation übergehen kann. Wenn man alles dies zusammenhält, das klinische Bild und der gerade lebensrettende Einfluß von Flüssigkeitszufuhr, so kann man nicht zweifeln, daß wir hier ein echtes „Exsikkationsfieber" oder „alimentäres Fieber" vor uns haben, wie wir es im vorhergehenden Aufsatz beschrieben haben, und daß *pathogenetisch das transitorische Fieber gleich dem echten Konzentrationsfieber zu setzen ist.* Mit Recht weist auch HIRSCH darauf hin, daß die cerebralen Störungen bei den schweren Zuständen ihrem Wesen nach dem Hitzschlag völlig gleichen.

In den leichteren Fällen ist die *Diagnose* einfach, in schweren Fällen dagegen können für den ungeübten Arzt auch Diagnosen wie Geburtstrauma, Sepsis, Aspirationspneumonie und ähnliches in Frage kommen. Deshalb achte er stets auf die Symptome der Austrocknung und gebe in jedem unklaren Fall Flüssigkeit zu trinken.

Die *Therapie* des transitorischen Fiebers liegt klar vorgezeichnet: Zufuhr von Flüssigkeit bzw. Wasser (s. erste Arbeit).

IV. Invagination und Spasmophilie[1].

Von

OSKAR KIRSCH-Wien.

Mit 5 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 227
1. Einleitung. Die experimentellen, bioptischen und autoptischen Grundlagen der spasmodischen Theorie der Invagination 232
2. Spasmophilie als vermutliche Ätiologie von Invaginationen 233
3. Die Tetanie des Verdauungstraktes im allgemeinen 238
4. Die im „Vorbereitungsstadium" der Tetanie und Invagination zu beobachtenden Magendarmerscheinungen 243
5. Zahlreiche Beobachtungen offenkundiger Spasmophiliemanifestationen bei Invaginationen 244
6. Indirekte Zusammenhänge zwischen Spasmophilie und Invagination 246
7. Die jahreszeitliche Invaginationshäufigkeit 251
8. Neuartige Erklärung des Frühjahrsgipfels der Tetanie, analoge Erklärung der jahreszeitlichen Schwankungen der Invaginationshäufigkeit, die Avitaminosenatur der Tetanie und der Invagination 255
9. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes bei Tetanie und Invagination im Avitaminosecharakter beider Krankheitszustände begründet 257
10. Bevorzugung großer, kräftiger und scheinbar gut genährter Individuen bei allen Avitaminosen 259
11. Die Invagination ebenso wie eine Reihe anderer Avitaminosen vorwiegend eine Säuglingskrankheit. Rolle des Wachstums bei dieser Erscheinung 259
12. Die bei den verschiedenen Vitaminen offenbar verschiedenartige Zeitdauer der Erschöpfbarkeit der Vitaminspeicher maßgebend für den bei den verschiedenen Avitaminosen verschiedenartigen Zeitpunkt des Ausbruches derselben. 260
13. Avitaminosen und Brusternährung 261
14. Zunahme der Tetanie und der Invagination wie anderer Avitaminosen in der Nachkriegszeit 261
15. Die „avitaminotischen" Magendarmstörungen im „Vorbereitungsstadium" der Tetanie und Invagination 262
16. Avitaminotische Ödeme bei Tetanie und Invagination 262
17. Durch Lactation und Gravidität gesteigerte Vitaminabgaben als Ursache des Ausbruches von Tetanie und Invagination 264
18. Gesteigerter „innerer Verbrauch" von Vitaminen bei Infektionskrankheiten als Ursache des Auftretens von Tetanie und Invagination (Avitaminosen und Trauma) 265
19. Störungen der Darmresorption als Ursache des Auftretens von Tetanie und anderen Avitaminosen. Ein hieher gehöriger Fall von Invagination 265
20. HENOCHsche Purpura und Invagination 266
21. Vermutliche Ursachen des eigenartigen geographischen Auftretens von Tetanie und Invagination. Individuelle Disposition zu Avitaminosen 266

[1] Aus der Kinderabteilung der Wiener Allgemeinen Poliklinik (Vorstand: Prof. Dr. LUDWIG JEHLE).

22. Ist die Eingliederung der Invagination in den Symptomenkomplex der Spasmophilie gerechtfertigt oder ist die häufige Kombination von Invagination mit Spasmophilie nur eine der häufig anzutreffenden Kombinationen zweier oder mehrerer Avitaminosen? 269
23. Vermutung über die Art des der Tetanie (und möglicherweise auch der Invagination) zugrundeliegenden Vitaminmangels 270
24. Zusammenfassung 270

Literatur.

Adams, J. E.: The clinical aspect of intussusception. Practitioner **85 II**, 679 (1910).
Alápy, H.: Der Darmverschluß der Kinder. Arch. klin. Chir. **91**, 803 (1910).
Alwens, W.: Hunger- (Kriegs- und alimentäre) Osteopathien. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von Mohr und Staehelin, Bd. 4/1, S. 659. 1927.
Aschenheim, E.: Übererregbarkeit im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der kindlichen Tetanie (pathologischen Spasmophilie). Erg. inn. Med. **17**, 153 (1919).
Baar, H.: Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Tetanie und Wasserhaushalt. Z. Kinderheilk. **46**, 502 (1928).
Babes, V. u. V. Sion: Die Pellagra. Nothnagels Handbuch, Bd. 24, Teil 2. Wien 1901.
Baginsky, A.: Über Tetanie bei Säuglingen. Arch. Kinderheilk. **7**, 321 (1886).
Bauer, J.: Zur Klinik der Tetanie und Osteomalacie usw. Wien. klin. Wschr. **1912**, Nr 45, 1780.
Baur, M.: Beobachtungen über Darminvagination. Berl. klin. Wschr. **1892**, Nr 33, 817; Nr 34, 852; Nr 35, 877.
Becker, Joh.: Über Darminvaginationen bei Kindern. Arch. klin. Chir. **102**, 1064 (1913).
Behrendt, H.: Der heutige Stand des Wissens von der Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 10, 411.
Bergmann: Zur Diagnose und Behandlung der Darmocclusionen. Dtsch. Arch. klin. Chir. **61**, 910 (1900).
Birkenfeld, W.: Über die Darminvagination im Kindesalter. Arch. klin. Chir. **137**, 356 (1913).
Birnbacher, Th.: Zur Physiologie des fettlöslichen Vitamins A. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 26, 1114.
— u. E. Klaften: Die Hemeralopie der Schwangeren. Z. Augenheilk. **51**, 309 (1923).
Bittner: Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 34, 984.
Bittorf, A.: Endemisches Auftreten von Spätrachitis. Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 28, 652.
Blauel: Zur Mechanik der Invaginatio ileocoecalis. Bruns' Beitr. **68**, 106 (1910).
Blažižek, J.: Über einige seltene Formen der Tetanie. Wien. klin. Wschr. **1894**, Nr 44, 826; Nr 46, 869.
Blegvad, Olaf: Die Xerophthalmie und ihr Vorkommen in Dänemark in den Jahren 1909—1920 Kopenhagen, Gyldendalske Boghandel 1923 (dänisch). Ref. Mschr. Augenheilk. **71**, 845 (1923).
Bloch, C. E.: Klinische Untersuchungen über Dystrophie und Xerophthalmie bei jungen Kindern. Jb. Kinderheilk. **89**, 405 (1919).
Blühdorn, K.: Zur Diagnose und Prognose der Spasmophilie usw. Jb. Kinderheilk. **92**, 294 (1920).
Braun, H.: Über die operative Behandlung der Darminvaginationen. Verh. dtsch. Ges. Chir. 14. Kongr. Berlin **1885**, 475. Arch. klin. Chir. **33**, 255 (1886).
Brunner, C.: Ein Beitrag zur chirurgischen und pathologischen Anatomie der Darminvagination. Beitr. klin. Chir. **25**, 345 (1899).
Brünzel, H. F.: Die Resektion als Methode der Wahl beim Volvulus der Flexur und bei der Invagination usw. Dtsch. Z. Chir. **143**, 408 (1918).
Burghart: Zur Diagnose der Darminvagination im Säuglingsalter. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 28, 1165.
— Die Darminvagination im Kindesalter. Erg. inn. Med. **34**, 220 (1928).
Chiari, H.: Über eine intrauterin entstandene und von Darmatresie gefolgte Intussusception des Ileum. Prag. med. Wschr. 1888, Nr 13, 399.

CLUBBE, CHARLES (Sidney): One Hundred consecutive Laparatomies for intusception in children. Brit. med. J., 17. Juni **1905**, 1327.
CORDUA: Zur Ätiologie und Behandlung der Darminvagination. Dtsch. med. Wschr. **1898**, Ver.beil. Nr 6, 35.
CRAMER, MOTTRAM u. DREW: Zit. bei SHERIF SAYED und H. BAUM.
DAMIANOS, N.: Über aufsteigende Darmeinstülpung. Dtsch. Z. Chir. **75**, 439, (1904).
DEPISCH, F.: Gastrospasmus totalis bei Tetanie. Med. Klin. **1919**, Nr 35, 857.
DÖBELI, E.: Die Purpura abdominalis (HENOCH). Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **38**, Nr 7, 201; Nr 8, 240; Nr 9, 284 (1908).
ECKSTEIN, A. u. A. VON SZILY: Neuer Beitrag zur Frage der experimentellen Starerzeugung bei jungen Ratten durch Vitaminmangel der Nahrung. Klin. Wschr. **1925**, Nr 19, 919.
EDELSTEIN, E.: Die Bedeutung des Vitamingehaltes der Säuglingsmilch. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 14, 574.
EICHHORN: 3 Fälle von Invagination. Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 29, 1568.
EIJKMAN: Eine beriberiähnliche Erkrankung der Hühner. Virchows Arch. **148**, 522 (1897).
ELIASBERG, H.: Beitrag zur Klinik der Erythrodermia desquamativa (LEINER). Mschr. Kinderheilk. Orig. **15**, 277 (1919).
ESCHERICH: Begriff und Vorkommen der Tetanie im Kindesalter. Berl. klin. Wschr. **1897**, Nr 40, 861.
— Die Tetanie der Kinder. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1909.
FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handbuch der inneren Medizin von MOHR und STAEHELIN, Bd. 4/2, Kap. IV, S. 1104. 1927.
— u. FR. KAHN: Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Z. klin. Med. **74**, 108 (1912).
FEER, E.: Der idiopathische Krampf (Spasmophilie) des frühen Kindesalters. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **38**, Nr 22, 713 (1908).
FINKELSTEIN, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1912. 1. Hälfte 1905, Teil 2, Kap. 9, S. 239: Die spasmophile Diathese des Säuglings.
FISCHL, R.: Ein Beitrag zur Ätiologie der Darmeinschiebung. Ther. Mh. **12**, 619 (1898.)
— Darmeinschiebung. Handbuch von PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN, Bd. 2/1, S. 153. 1906.
— Tetanie, Laryngospasmus und ihre Beziehungen zur Rachitis. Dtsch. med. Wschr. **1907**, Nr 10, 150; Nr 11, 169.
FITZWILLIAMS, D.: The Pathologyi and Etiology of Intussuception from the Study of 1000 Cases. Lancet **1908 I**, 628, 709.
FLEINER, W.: Über Tetanie gastrischen und intestinalen Ursprungs. Münch. med. Wschr. **1903**, Nr 10, 409.
FLESCH-THEBESIUS, M.: Über Invaginationsileus. Arch. klin. Chir. **112**, 1121 (1919).
FRANK, A.: Die Bedeutung der Vitaminlehre mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde. Erg. inn. Med. **38**, 582 (1930).
FRANKL-HOCHWART, L.: Die Tetanie. NOTHNAGELS Handbuch, Bd. 11/2. Wien 1892.
FREUDENBERG, E.: Rachitis und Tetanie. Handbuch von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 727. 1931.
— u. L. KLOCMANN: Untersuchung zum Spasmophilieproblem. 1. Mitt. Jb. Kinderheilk. **78**, 47 (1913).
FREUND, W.: Skorbut. Handbuch von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 811 (1931).
FROMME, A.: Über Darminvaginationen und spastischen Ileus. Dtsch. Z. Chir. **126**, 579 (1914).
— Die Spätrachitis, die spätrachitische Genese sämtlicher Wachstumsdeformitäten und die Kriegsosteomalacie. Erg. Chir. **15**, 1 (1922).
GANGHOFNER, F.: Über Tetanie im Kindesalter. Z. Heilk. **1891**, 447.
GLANZMANN, E.: Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **83**, 271, 379 (1916).
GOEBEL, W.: Ein Fall von Fremdkörper im Oesophagus mit letalem Ausgang. Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 39.
GOLDSCHMIDT, W.: Einige Bemerkungen über Darminvaginationen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34**, 112 (1922).
— Ein 4 mal als Ileus laparotomierter Grenzfall von Spasmophilie und Hysterie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **35**, 544 (1922).

Gött, Th.: Tetania infantum. Handbuch von Pfaundler u. Schlossmann, 3. Aufl., Bd. 4, S. 460. 1924.
Gralka, R.: Über gehäuftes Auftreten von Keratomalacie. Mschr. Kinderheilk. **26**, 3, 217 (1923).
Grossmann, F.: Tetanische Krampfzustände im Bereiche des autonomen Nervensystems. Jb. Kinderheilk. **104**, 382 (1924).
György, P.: Kapitel: Xerophthalmie und Keratomalacie, S. 172; Rachitis, S. 191; Tetanie, S. 286; Skorbut, S. 403, Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände, herausgeg. von Stepp u. György. Berlin: Julius Springer 1927.
Haasler: Über Darminvagination. Arch. klin. Chir. **68**, 817 (1902).
Haberfeld, W.: Die Epithelkörperchen bei Tetanie und bei einigen anderen Erkrankungen. Wien. med. Wschr. **1910**, Nr 45, 2691.
Hackel, B.: Klinische Beiträge zur Erythrodermia desquamativa Leiner. Mschr. Kinderheilk. **23**, 197 (1922).
Haeberlin: 6 Fälle von Darminvagination. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **38**, 211, 248 (1908).
Hansen, P. N.: Die Behandlung der akuten Darminvaginationen im Kindesalter. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **18**, 129 (1908).
Harper, W. F.: Akute Intussusception. Boston med. J. **186**, 700 (1922).
Hauser: Über Tetanie der Kinder. Berl. klin. Wschr. **1896**, Nr 35, 782.
Henoch: Über eine eigentümliche Form der Purpura. Berl. klin. Wschr. **1874**, Nr 51, 641.
Hilgenreiner: Darmverschluß durch das Meckelsche Divertikel. Beitr. klin. Chir. **33**, 702 (1902).
Hirota, Z.: Über die durch die Milch der an Kakke (Beriberi) leidenden Frauen verursachte Krankheit der Säuglinge. Zbl. inn. Med. **1898**, Nr 16, 385.
Hirschsprung, H.: Eigene Erfahrungen über Darminvagination bei Kindern. Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **2 II**, 160 (1892).
— Beobachtungen über Darminvagination bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **39**, 390 (1895).
Hohlbeck, O.: 3 Fälle von Darmocclusion durch Meckelsches Divertikel. Arch. klin. Chir. **61**, 1 (1900).
Horn, F.: Über Darminvagination des Neugeborenen. Jb. Kinderheilk. **49**, 399 (1899).
Huber: Über einen Fall von Invagination mit atypischem Verlauf. Kinderärztl. Praxis **5**, H. 2, 60 (1934).
Ibrahim: Über Tetanie der Sphincteren, der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. Jb. Kinderheilk. **72**, 346 (1910); Dtsch. Z. f. Nervenheilk. **41**, 436 (1911).
Israel, K.: Über Darminvagination und eine neue gefahrlose Methode der operativen Behandlung. Münch. med. Wschr. **1905**, Nr 17, 812.
Jacchia, P.: Un caso di invaginazione colica etc. Riv. Clin. pediatr. **20**, H. 3, 159 (1922).
Jäckh, A.: Das Meckelsche Divertikel als Ursache des Darmverschlusses. Dtsch. Z. Chir. **87**, 182 (1907).
Japha, A.: Über Häufigkeit, Diagnose und Behandlung des Stimmritzenkrampfes. Arch. Kinderheilk. **42**, 66 (1905).
Kehrer, E.: Über Tetanie Neugeborener. Jb. Kinderheilk. **77**, 629 (1913).
— Die geburtshilflich-gynäkologische Bedeutung der Tetanie. Arch. Gynäk. **99**, 372 (1913).
Kirchgässer, G.: Beträge zur Kindertetanie und den Beziehungen derselben zur Rachitis usw. Dtsch. Z. Nervenheilk. **16**, 356 (1900).
Kleinschmidt, H.: Pfaundler-Schlossmanns Handbuch, Bd. 3. 1931. Kapitel Invagination, S. 319; Kapitel Mastdarmvorfall, S. 330.
Klemm, P.: Über die akute Darminvagination im Kindesalter. Dtsch. Z. Chir. **85**, 369 (1906).
Kock u. Oerum: Darminvagination im Kindesalter usw. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 293 (1913).
Koeppe, H.: Zur Kenntnis der Hirschsprungschen Krankheit. Mschr. Kinderheilk. **6**, Nr 10, 496 (1908).
Kothe, R.: Dünndarminvagination durch Einstülpung eines Meckelschen Divertikels. Dtsch. Z. Chir. **95**, 286 (1908).
Kredel: Über die akute Darminvagination im Kindesalter. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **12**, 698 (1903).
Kunn, C.: Über Augenmuskelkrämpfe bei Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1897**, Nr 26, 413.
Kussmaul: Zur Lehre von der Tetanie. Berl. klin. Wschr. **1872**, Nr 37, 441.

KÜTTNER, H.: Ileus durch Intussusception eines MECKELschen Divertikels. Beitr. klin. Chir. **21**, 289 (1898).
LANGENSKIÖLD, F.: Über Tetanie als Ursache von Magenbeschwerden. Acta chir. scand. (Stockh.) **60**, 143 (1926).
LANGSTEIN, L.: Pathologie und Therapie der Krämpfe im Kindesalter. Z. ärztl. Fortbildg **1914**, 321.
LAVESSON, H.: Studien über die sog. Invaginatio ileocoecalis. Acta chir. scand. (Stockh.) **61**, 48 (1927).
LAVINDER, C. H.: Pellagra. In „Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände", herausgeg. von STEPP u. GYÖRGY. Berlin: Julius Springer 1927.
LEDERER, R.: Über Bronchotetanie usw. Z. Kinderheilk. **7**, 1 (1913).
— Zur Frage der Purpura abdominalis (HENOCH). Z. Kinderheilk. **6**, 227 (1913).
— Konstitutionspathologie in den medizinischen Spezialwissenschaften. 1. Heft: Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1924.
LEHNDORFF u. MAUTHNER: Die Coeliakie. Erg. inn. Med, **31**, 456 (1927).
LEICHTENSTERN, O.: Über Darminvagination. Prag. Vjschr. prakt. Heilk. **1873**, 189.
— Darmeinschiebung. ZIEMSSENs Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 7, 2. Hälfte, S. 496. Leipzig: F. C. W. Vogel 1876.
LEICHTENTRITT, B.: Durchfälle bei neuropathischen Individuen und Avitaminosen. Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 24, 794.
— Zur Diagnose der Avitaminosen. Mschr. Kinderheilk. **29**, 490 (1925).
LEINER, K.: Über Erythrodermia desquamativa usw. Arch. f. Dermat. **89**, 65, 163 (1908).
— Ernährung und Dermatosen des Säuglings. Med. Klin. **1922**, Nr 39, 1217.
LIEBENAM, L.: Zur Frage der Pachymeningosis hydro-hämorrhagica interna im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **141**, 73, 205 (1934).
LORENZ, H.: Ein Beitrag zur Lehre von der Invagination. Dtsch. Z. Chir. **77**, 7 (1905).
LOTSCH: Über die sog. invaginatio ileocoecalis beim Säugling. Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 46, 2140.
MANDACH, F.: Invagination des Ileum infolge eines MECKELschen Divertikels usw. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **37**, Nr 23, 729 (1907).
MATTI, H.: Über Darminvaginationen. Dtsch. Z. Chir. **110**, 383 (1911).
MELCHIOR, E.: Klinische Studien zur Tetanie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34**, 400 (1922).
— Zur Behandlung der akuten Darminvagination im Kindesalter. Zbl. Chir. **56**, Nr 5, 258 (1929).
MEYER, L. F.: Die skorbutische Diathese. Mschr. Kinderheilk. **25**, 454 (1923).
— Die Altersdisposition zu Avitaminosen. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 49, 2070.
MEYER, OSWALD: Beitrag zur Entstehung und Verhütung der HIRSCHSPRUNGschen Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 9, 416.
MITCHELL: Zit. bei KOTHE.
MONAUNI, J.: Über Pellagra in der Steiermark. Wien. klin. Wschr. **1933**, Nr 47, 1413.
MONRAD: Akute Invagination of the intestine in Small children etc. Report of 115 of the Authors cases. Acta paediatr. (Stockh.) **6**, 30 (1927).
MONTI: Über Darmirrigationen usw. im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **7**, 161 (1886).
MORETON: Intusception occuring in the course of typhoid fever. Brit. J. Surg. **7**, 490 (1920).
MORO, E.: Über den Frühlingsgipfel der Tetanie. Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 45, 1281.
— Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems im Frühjahr und Ekzemtod. Münch. med. Wschr. **1920**, Nr 23, 657.
— Über die Tetanie als Saisonkrankheit und vom biologischen Frühjahr. Klin. Wschr. **1926**, Nr 21, 925.
MÜLLER, EUGEN: Darmresektion bei Intussusception. Bruns' Beitr. klin. Chir. **2**, 495 (1886).
NASSAU, E.: Zur Klinik der manifesten Tetanie im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **28**, 310 (1921).
NOBEL, E.: Beiträge zur Behandlung der Erythrodermia desquamativa. Wien. med. Wschr. **1922**, Nr 45, 1837.
NOTHNAGEL, H.: Die Erkrankungen des Darmes und des Peritoneum. NOTHNAGELs Handbuch, Bd. 17, Kap. XXIII: Darmeinschiebung, S. 287. Wien 1898.
OBADALEK, W.: Ein Beitrag zum Invaginationsproblem im Kindesalter. Bruns' Beitr. **146**, 668 (1929).

Perrin, W. S. and E. C. Lindsay: Intussusception. A. Monograph Based on 400 Cases. Brit. J. Surg. **9**, 46, Juli 1921 bis April 1922.
Phleps, E.: Die Tetanie. Handbuch der Neurologie, herausgeg. von Lewandowsky, Bd. 4, S. 159. 1913.
Pilz, C.: Zur Invagination im Kindesalter. Jb. Kinderheilk., N. F. **3**, 6 (1870).
Pirquet, C.: Die anodische Übererregbarkeit der Säuglinge. Wien. med. Wschr. **1907**, Nr 13, 14.
Plenz, P. G.: Über Darmresektion bei Säuglingen. Zbl. Chir. **47**, Nr 15, 350 (1920).
Pogorschelsky, H.: Zur Frage des Auftretens von Skorbut beim Brustkind. Z. Kinderheilk. **35**, 244 (1923).
Pohl, W.: Über die Erscheinungsformen der kindlichen Tetanie. Mschr. Kinderheilk. **26**, 560 (1923).
Potoschnig, G.: Über spastischen Ileus. Dtsch. Z. Chir. **154**, 303 (1920).
Power d'Arcy siehe Riedel.
Propping: Über den Mechanismus der Darminvagination. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 536 (1910).
Raubitschek, H.: Pathologie, Entstehungsweise und Ursachen der Pellagra. Erg. Path. I **18**, 709 (1915).
Rehn: Verh. dtsch. Ges. Chir. **1**, 259 (1904).
Reiche, A.: Akute Darmverschlüsse im Säuglingsalter. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 12, 386.
Reyher, P.: Zum Spasmophilieproblem. Klin. Wschr. **1923**, Nr 4, 163; Nr 5, 198.
— Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen des Säuglings. Klin. Wschr. **1924**, Nr 6, 213.
— Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung und Ernährungsstörungen des Säuglings. Arch. Kinderheilk. **76**, 215 (1925).
— Zur Frage des Gehaltes der Frauen- und Kuhmilch an antiskorbutischen Stoffen. Arch. Kinderheilk. **77**, 161 (1926).
— Über den Gehalt der Kuhmilch an antineuritischem B-Vitamin. Arch. Kinderheilk. **84**, 55 (1928).
— E. Walkhoff u. O. Walkhoff: Studien über die Wirkung C-hypovitaminotischer Ernährung auf Schwangere, Feten und Neugeborene. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 49, 2087.
Riedel: Der Mechanismus der Darmeinstülpung bei einem Kinde mit 3 Invaginationen usw. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14**, 218 (1905).
Rosenstern: Debilitas congenita und spasmophile Diathese. Z. Kinderheilk. 8, 171 (1913).
Rudder, B. de: Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren. Erg. inn. Med. **36**, 273 (1929).
— Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Grundriß einer Meteoropathologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1931.
Ruff, E.: Beobachtungen über Darminvaginationen im Kindesalter. Dtsch. Z. Chir. **208**, 236 (1928).
Rusznyak, St.: Krankheit und Jahreszeiten. Wien. Arch. klin. Med. **3**, 379 (1922).
Rydigier: Zur Behandlung der Darminvaginationen. Dtsch. Z. Chir. **42**, 101 (1896).
Scheube, B.: Die japanische Kakke (Beriberi). Dtsch. Arch. klin. Med. **31**, 141, 307; **32**, 83 (1882).
— Weitere Beiträge zur Pathologie, Anatomie und Histologie der Beriberi. Virchows Arch. **95**, 146 (1884).
Schick, B. u. R. Wagner: Über eine Verdauungsstörung jenseits des Säuglingsalters. Z. Kinderheilk. **30**, 222 (1921); **35**, 263 (1923).
Schiff, A.: Über das gehäufte Auftreten einer eigenartigen Ödemkrankheit. Wien. med. Wschr. **1917**, Nr 22, 975.
— Zur Pathologie der Ödemkrankheit. Wien. med. Wschr. **1917**, Nr 48, 2133.
Schlesinger, H.: Familiäre Hungerosteomalacie. Wien. med. Wschr. **1919**, Nr 35, 1710.
— Zur Klinik der Hungerosteomalacie und ihre Beziehungen zur Tetanie. Wien. klin. Wschr. **1919**, Nr 13, 336.
Schneider, P.: Ein Fall von rezidivierender akuter Dünndarminvagination. Jb. Kinderheilk. **78**, 297 (1913).
Schramm, H.: Die Laparotomie bei innerem Darmverschluß. Arch. klin. Chir. **30**, 677 (1884).
Sherif Sayed u. H. Baum: Avitaminotische Krankheitsbilder und Thrombocyten mit Berücksichtigung des roten Blutbildes. Arch. Kinderheilk. **80**, 269 (1927).

SHIMAZONO, I.: Beriberi. In „Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände", herausgeg. von STEPP u. GYÖRGY. Berlin: Julius Springer 1927.
STAGE: Hosp.tid. (dän.) **2**, 38 (1884).
STEPP, W.: Die Vitamine im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von BETHE-BERGMANN, Bd. 5, S. 1143. Berlin: Julius Springer 1928.
STHEEMANN siehe ASCHENHEIM (Erg. inn. Med.).
STOELTZNER, W.: Der heutige Stand unserer Kenntnisse vom kindlichen Skorbut. Erg. inn. Med. **24**, 66 (1923).
STRANSKY, E. u. O. WEBER: Konstitutionspathologische Betrachtungen zur exsudativen Diathese. Jb. Kinderheilk. **96**, 317 (1921).
STRAUCH, C.: Das MECKELsche Divertikel als Ursache des Ileus. Z. klin. Med. **38**, 465 (1899).
THIEMICH: Über Krämpfe im Kindesalter. Verh. 19. Verslg. Ges. Kinderheilk. Karlsbad **1902**, 76.
— Funktionelle Krankheiten des Nervensystems. Handbuch von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 1. Aufl., Bd. II/2, S. 753. 1906.
THORSPECKEN, O.: Die Krämpfe des kleinen Kindes (Spasmophilie). Beih. zu Med. Klin. **1913**, H. 6.
TOBLER, W.: Der Skorbut im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **18**, 63 (1918).
TURNER: Zit. bei KOTHE.
VOGT, E.: Über die Bedeutung der Vitamine für die erste Lebenszeit. Klin. Wschr. **1928**, Nr 41, 1941.
VOLLMER, H. u. I. SEREBRIJSKI: Beobachtungen bei Spasmophilie. Z. Kinderheilk. **39**, 655 (1925).
WALTON, A. J.: Intussusception. Practitioner **87 II**, 186 (1911).
WEINLECHNER: Jb. Kinderheilk., N. F. **17**, 304 (1881).
WEISS, N.: Über Tetanie. Slg klin. Vortr. **1881**, Nr 189.
WEISS, S.: Intussusceptio intestini. Sammelreferat nach den Arbeiten von 1894—1899. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **2**, 702, 762, 808, 839, 881, 913 (1899).
WICHMANN, I. V.: Die Behandlung der Darminvagination. Nord. med. Ark. (schwed.) I **1903**, H. 3, Nr 13; H. 4, Nr 18.
WILMS, M.: Der Ileus. Deutsche Chirurgie, Lieferung 460. Stuttgart: Ferdinand Enke 1906.
WIMBERGER, H.: Der Säuglingsskorbut in Wien 1916—1923. Z. Kinderheilk. **38**, 293 (1924).
WITTMANN, J.: Beitrag zur Klinik der Erythrodermia desquamativa (LEINER). Z. Kinderheilk. **35**, 275 (1923).
WOLLIN, H.: Über Darminvaginationen im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **82**, 315 (1915).
WORTMANN, W.: Darminvagination im Kindesalter. Med. Klin. **1921**, Nr 36, 1091.
YAMAGIVA, K.: Beiträge zur Kenntnis der Kakke (Beriberi). Virchows Arch. **156**, 451 (1899).

1. Einleitung. Die experimentellen, bioptischen und autoptischen Grundlagen der spasmodischen Theorie der Invagination. Bekanntlich hat NOTHNAGEL der bereits von DANCE, CRUVEILHIER, BRINTON, BRISTOWE, RAFINESQUE verfochtenen spasmodischen Theorie der Invagination gewichtige experimentelle Grundlagen verliehen. Es gelang ihm, beim Kaninchen durch faradische Reizung beliebiger umschriebener Darmstellen tetanische Kontraktion derselben mit nachfolgender Intussuszeption der spastisch kontrahierten Darmabschnitte hervorzurufen. Unter den in den Fußstapfen NOTHNAGELS wandelnden Nachuntersuchern ist namentlich PROPPING hervorzuheben, der durch Injektion von $1^0/_{00}$ Lösung von Physostygminum salicylicum in das Darmlumen von Kaninchen gleichfalls umschriebene tetanische Darmkontraktionen erzeugte, die im weiteren Verlaufe von kurzdauernden Invaginationen der spastisch verengerten Darmabschnitte gefolgt waren. Das Gewicht der im Tierversuch erhobenen Feststellungen NOTHNAGELS und PROPPINGS wurde in ihrer offenbar auch für die Invagination des Menschen geltenden Bedeutung durch Beobachtungen einer Reihe von Autoren: CLUBBE, JALAGUIER, BRUNNER, RIEDEL, BLAUEL, LORENZ,

NYSTRÖM, KOCK und OERUM, GOLDSCHMIDT, RUFF erhöht, welche gelegentlich noch nach der Desinvagination am Intussuszeptum außerordentlich auffallende Zeichen von lokalem Spasmus nachweisen konnten. Die in dieser Hinsicht besonders lehrreiche und anschauliche Schilderung RIEDELs eines derartigen Befundes, welcher bei der Lösung einer bei einem 5monatlichen Knaben bestehenden Invagination erhoben wurde, sei im folgenden ausführlich mitgeteilt:

„Das untere Ileumende hat, nachdem es vorgezogen ist, 5 cm von der Klappe entfernt, eine *ringförmige Einschnürung, als ob ein Faden um den Darm gebunden wäre*“..... „diese Kontraktion war so eigentümlich, daß ich hinter derselben jedenfalls mehr suchen möchte, als eine sog. reflektorische Kontraktur“..... „von einer starren Kontraktion war gar keine Rede; der Darm war weich, nur in der Ausdehnung von 2—3 mm eng zusammengezogen“..... „Diese Einschnürung blieb noch 1—2 Minuten bestehen, bis ich Darminhalt vom Ileum her durchdrückte und nun wich sie.“..... RIEDEL stellt seinen Befund „in Parallele“..... „mit den von NOTHNAGEL durch faradischen Strom erzeugten Darmkontrakturen, den Ausgangspunkten der Invagination.“

Hier sei auch die Beobachtung FROMMEs angeführt, in dessen Fall 17, wie die Sektion zeigte, „sogar trotz Beseitigung der Invagination der Tod durch Fortbestehen des die Invagination veranlassenden spastischen Ileus“ eingetreten war. Auch ein von CORDUA operierter 6 Monate alter Säugling ging 36 Stunden nach gelungener Lösung der bei demselben bestandenen Ileocöcalinvagination unter Ileuserscheinungen zugrunde. Bei der Sektion erwies sich der Dünndarm gebläht, das Ende des Ileum, Coecum und Colon tonisch kontrahiert. Keine Spur von Peritonitis.

2. Spasmophilie als vermutliche Ätiologie von Invaginationen. Während also die spasmodische Theorie der Invagination nicht nur ziemlich gesicherte experimentelle, sondern auch bioptische, ja sogar autoptische Grundlagen zu besitzen schien, herrschte vollständiges Dunkel darüber, wodurch wohl jener Spasmus zustande kommen mochte, der nach den Untersuchungsergebnissen NOTHNAGELs und PROPPINGs die ohne anatomische Ursache zustande kommende Invagination einleitet. Diese vor allem bei Säuglingen anzutreffende Entstehungsart der Invagination wurde nach den Worten GOLDSCHMIDTs „wiederholt damit erklärt, daß bei diesen der Darm besonders erregbar und reizbar sei (DIETERICHS, DAMIANOS u. a.)“. GOLDSCHMIDT selbst gibt zum ersten Male in der Literatur folgender Vermutung Ausdruck:

„Es liegt scheinbar beim Säugling und bei einzelnen Erwachsenen in ihrer funktionellen Einstellung und *namentlich beim Vorhandensein spasmophiler Erregbarkeit (Krampfbereitschaft)* eine häufige Prädisposition zur Bildung des ersten spastischen Kontraktionsringes an irgendeiner Darmpartie vor.“

Außer dieser Äußerung GOLDSCHMIDTs findet sich in der ganzen Literatur kein einziger zielbewußter Hinweis auf eine spasmophile Entstehung von Invaginationen, vor allem jener des Säuglingsalters, wie denn bisher auch nur ein einziger, eine Erwachsene betreffender Fall beschrieben worden ist, der einen klaren Zusammenhang zwischen Invagination und Spasmophilie hätte können erkennen lassen. Im folgenden wird zunächst ein an unserer Kinderabteilung beobachteter Fall mitgeteilt, der einen in demselben bestehenden Zusammenhang zwischen Invagination und Spasmophilie geradezu außer Zweifel stellt. Im Zusammenhang hiermit gelangen alle zwischen Spasmophilie und Invagniation in der Literatur auffindbaren Zusammenhänge zur Erörterung:

Am 27. 11. 23[1] wurde die am 4. 4. desselben Jahres geborene Ilona H., zweitgeborenes eheliches Kind armer Leute, einer 31jährigen Weißnäherin und eines 37jährigen aus Ungarn stammenden Mannes, von unbestimmtem, häufig wechselnden Beruf, in unser Ambulatorium gebracht mit der Angabe, daß das Kind vor 5 Tagen (am 22. 11.) von einem niedrigen Ruhesofa, auf welchem es unbeaufsichtigt lag, heruntergefallen und, wiewohl an ihm keinerlei sichtbare Verletzung festzustellen war, von diesem Augenblick an, ohne merklich zu fiebern, schwer krank sei. Gleich nach dem Sturze war das Kind sehr unruhig, schrie mit geringen Unterbrechungen unaufhörlich, strampelte sich aus seinen Hüllen heraus, zog die Beinchen an den Leib, trank wenig und erbrach überdies das Wenige, was es zu sich genommen hatte. Stuhlentleerung erfolgte an diesem und dem folgenden Tage nur auf Verabreichung von Klystieren, wobei nur winzige Knöllchen entleert wurden. Am 24. 11. war das Kind wieder ruhig, nahm angeblich reichlich Milch zu sich, erbrach weniger und entleerte zweimal von selbst geringe Mengen harten, trockenen Kotes. Am folgenden Tage war der Zustand wieder verschlimmert und am nächsten Tage (am 26. 11.) nahm das Kind überhaupt nichts mehr zu sich, erbrach hingegen zweimal grünliche Flüssigkeit und entleerte gegen Abend von selbst einen etwa kinderfaustgroßen, festen, roten, anscheinend aus geronnenem Blut bestehenden Knollen, der für einen Blutklumpen gehalten und in das Klosett geworfen wurde. In der Nacht schrie das Kind sehr heftig. Ein Arzt war bisher nicht zu Rate gezogen worden, da der Vater, ein angeblich nervöser, etwas absonderlicher Mensch, den Ärzten im allgemeinen abgeneigt ist und Erkrankungen der Familienmitglieder selbst zu behandeln pflegt. Die Mutter gibt noch an, daß das Kind seit 2 Tagen ganz kalte Händchen und Füße habe und seit gestern ganz verfallen sei. Der wegen der Schwere des Krankheitsbildes ganz kurz aufgenommene Status praesens lautet: Ziemlich gut genährter, jedoch verfallen, blaß und schwer leidend (Facies abdominalis) aussehender, schlaff dahinliegender Säugling mit leicht eingesunkener Fontanelle, geringen Zeichen von Rachitis (Rosenkranz), schlaffer Muskulatur, schlaffem, etwas vorgewölbtem Abdomen; in der Gegend des Colon transversum eine undeutliche Resistenz tastbar. *Anus eingezogen, geschlossen.* Beim Eingehen mit dem kleinen Finger nirgends ein Widerstand, die Ampulle vollständig leer. Beim Zurückziehen des Fingers haftet an demselben reichliches, etwas dunkel gefärbtes, flüssiges Blut. Die von uns gestellte Diagnose Invaginiaton wurde durch den sofort zu Rate gezogenen Chirurgen der Poliklinik, Herrn Prof. Dr. ALEXANDER FRÄNKEL, bestätigt und die Operation mit Rücksicht auf den schlechten Allgemeinzustand des Kindes mit Zustimmung der Mutter sofort ausgeführt. Operationsprotokoll: Pararectale Laparotomie in Äthertropfnarkose. Bei Eröffnung der Bauchhöhle etwas trübe Flüssigkeit. Dünndärme kollabiert, leer. Das Invaginatum in die Gegend der Flexura lienalis verlagert. Das untere Ileum ins Coecum invaginiert. Die Invagination läßt sich zunächst nicht lösen. Während der Vorbereitungen zur Resektion erscheint der früher am Coecum befindliche Umschnürungsring bereits 15 cm vom Coecum entfernt, worauf sich die restliche Invagination des Ileum ins Coecum *sowie eine zweite, des unteren in das unterste Ileum,* leicht lösen läßt. Es lag also eine deppelte Invagination vor. *Am proximalen Ende* des invaginierten Ileum ein kleines MECKELsches Divertikel. Das unterste Ileum in einer Ausdehnung von etwa 15 cm hämorrhagisch infarziert, zeigt zarte fibrinöse Auflagerungen. In dem zugehörigen Mesenterium ein Paket von haselnußgroßen, weichen Drüsen. Schluß der Bauchdecke durch Naht in 3 Etagen.

Unmittelbar nach vollzogener Operation wurde die Anamnese ergänzt, wobei die Mutter eine Reihe sehr bemerkenswerter Einzelheiten angab: Das Kind war am normalen Schwangerschaftsende mit einem Geburtsgewicht von 3000 g geboren worden. Die Geburt hatte zwar infolge Wehenschwäche 27 Stunden gedauert, jedoch spontan geendet, worauf das Kind sofort geatmet und geschrien hatte. Da die Mutter gleich nach der Entlassung aus der Entbindungsanstalt an schwerer Tetanie unter äußerst schmerzhaften Krämpfen der Finger, Unterarme und Zehen erkrankte und aus diesem Grunde Morphiumtropfen und Injektionen bekommen mußte, war das Kind auf den Rat des behandelnden Privatarztes bereits im Alter von 14 Tagen von der Brust abgesetzt und anfangs mit Drittel-, dann bald mit Halbmischung einer guten, in Flaschen abgefüllten Vollmilch unter Einhaltung 3stündiger Nahrungspausen ernährt worden. Die Milch wurde immer nur gerade bis zum Aufwallen gekocht, jedoch die nach dem Erkalten sich absetzende Rahmhaut entfernt. Während der ersten Lebensmonate bekam das Kind ungefähr $^1/_2$ später etwa $^3/_4$ Liter Milch als Gesamt-

[1] Der Fall gelangt infolge Zeitmangels und Beschäftigung mit anderen dringlicheren fortlaufenden Arbeiten erst jetzt zur Veröffentlichung.

tagesmenge, außerdem aber von Anfang an angeblich 2 Kaffeelöffel eines Nährmehles als Zusatz zu jeder Trinkportion. Trotzdem das Kind gelegentlich seit dem Ende der 4. Lebenswoche, *hie und da sogar gußweise, erbrach,* entwickelte es sich anscheinend sowohl in körperlicher als geistiger Hinsicht in ziemlich zufriedenstellender Weise: Es sah gut aus, war lebhaft und meist guter Laune, nicht so schreckhaft wie das erste Kind, von welchem später die Rede sein wird. Der Stuhl war während der ersten Lebensmonate lichtgelb und von normaler Konsistenz, später aber litt das Kind an Verstopfung und wurde häufig klystiert, wobei unter heftigem Pressen dunkle, ganz trockene, winzige, wie Ziegenkot aussehende, hie und da auch mit Blut überzogene (kleine Fissuren?) Stuhlknöllchen entleert wurden. Seit dieser Zeit schrie und erbrach es häufiger als früher. Sonst wußte die Mutter nur noch anzugeben, daß das Kind angeblich bereits seit dem Absetzen von der Brust an *Stimmritzenkrampf* gelitten hatte, jedoch nicht so schwer wie seinerzeit das erste Kind. Meist konnten die etwa 3—4mal des Tages auftretenden Anfälle leicht dadurch abgeschnitten werden, daß das Kind, um es zu beruhigen, von seiner Unterlage in die Höhe gehoben wurde. Der Stimmritzenkrampf hat ungefähr eine Woche vor Beginn der jetzigen Erkrankung des Kindes ganz von selbst aufgehört. Das Kind litt niemals an wirklicher Tetanie der oberen oder unteren Extremitäten, niemals an allgemeinen Krämpfen oder irgendeiner Form von Bewußtlosigkeit. Hingegen hatte das erste, jetzt 3jährige Schwesterchen des Kindes, *trotzdem es 11 Monate lang gestillt wurde,* angeblich seit Beginn der 3. Lebenswoche an schwerer Tetanie mit typischer Fingerstellung, nach außen gedrehten Unterarmen, Carpopedalspasmen und schwerem Stimmritzenkrampf gelitten, der sich in seiner Intensität bis zum 4. Lebensmonate stetig steigerte und auf dem zu diesem Zeitpunkte erreichten Höhepunkte ungefähr bis zum 7. Lebensmonate erhielt, um von da an allmählich an Intensität abzunehmen und mit dem 9. Lebensmonate zu verschwinden. Der Stimmritzenkrampf dieses Kindes war so schwer, daß das Kind gelegentlich bei derartigen Anfällen bewußtlos wurde und die Augäpfel verdrehte. Auf dem Höhepunkt der Krankheit soll es bis gegen 40 Anfälle im Tag gehabt haben und war wiederholt geradezu leblos, blau, hatte die Kiefer fest zusammengepreßt und die Zunge zwischen denselben eingeklemmt. *Auch dieses Kind litt stark an Erbrechen,* hingegen hatte es normale Stuhlentleerung. Später hat sich dieses Kind gut entwickelt und zeigte, als es sich einige Jahre später einmal in unserem Ambulatorium vorstellte, nur als Überbleibsel überstandener Rachitis stärker vorspringende Stirnhöcker.

Die Kindesmutter selbst, die seit jeher in dürftigsten Verhältnissen gelebt und sich schon im Alter von 14 Jahren ihren Lebensunterhalt als Näherin erworben hatte, litt schon als Kind an schwerer Rachitis und soll erst mit 5 Jahren zu laufen angefangen und die Zähne ungewöhnlich spät bekommen haben. Als junges Mädchen war sie unterernährt und *mit einem nervösen Magenleiden behaftet.* Bei der Geburt des ersten Kindes bekam sie nach 3 Wochen, bei derjenigen des zweiten schon nach 2 Wochen schwere Anfälle von sehr schmerzhafter Tetanie mit typischer Finger-, Arm- und Zehenstellung. Während der ersten 14 Tage bis 3 Wochen war sie in diesem Zustande vollständig bettlägerig, worauf allmählich Besserung eintrat; doch waren die Schmerzen etwa 2 Monate lang noch immer sehr heftig. Im ganzen dauerten die Erscheinungen von Tetanie etwa 1 Jahr lang und äußerten sich namentlich beim Eintritt schlechter Witterung. Sogar noch 2 Jahre nach der Geburt des letzten Kindes empfand sie bei Witterungswechsel oder wenn sie, wie z. B. beim Wäschewaschen irgendwelche Gegenstände mit Kraft festhalten oder wenn sie schwer heben oder tragen mußte, schmerzhafte Zusammenziehungen und Gefühle von Ameisenlaufen, Kribbeln und Stechen wie mit Nadeln in den Fingern, Füßen und Oberschenkeln. In den Fingern hatte sie oft die Empfindung, „wie wenn kalte Tropfen auf dieselben fielen". Schließlich ist noch bemerkenswert, daß *auch die Mutter der Kindesmutter,* die gleichfalls stets in dürftigen Verhältnissen gelebt hat, bei der Geburt derselben an „Mutterfraisen" (Eklampsie) gelitten hat.

Wie kaum anders zu erwarten, starb das an Invagination operierte Kind, kurz, $2^1/_2$ Stunden, nach der Operation. Der Sekionsbefund (Prof. Dr. CARL STERNBERG) lautete: „Necrosis haemorrhgica ilei infini post invaginationem. Status post laparotomiam. Steatosis hepatis. Diverticulum Meckeli." Die histologische Untersuchung der Epithelkörperchen, von welchen rechts beide, links nur ein einziges vorgefunden wurden, ergab keinen abnormen Befund. „Die Parenchymzellen sind von normaler Größe, die Zellkerne durchwegs gut gefärbt; Blutungen fehlen, keinerlei kolloidähnliche Kugeln. Der Fettgehalt ist sehr gering."

Wenn wir zunächst die in dem voranstehend geschilderten Falle vorgefundene Invagination als solche betrachten, so handelte es sich offenbar um eine *Kombination einer Invaginatio ileaca* (richtiger als „iliaca") *mit einer Invaginatio ileocoecalis,* jene Form der doppelten Invagination, welche nicht selten angetroffen wird und „in der englischen Literatur zuweilen mit dem etwas schwerfälligen Namen „Invaginatio iliaca-ileocoecalis" bezeichnet wird" (HANSEN). Die primäre Einstülpung war, da das MECKELsche Divertikel nicht die Spitze des Invaginatum bildete, sondern in uneingestülptem Zustande im Gegenteil am proximalen Ende desselben saß, zweifellos an einer *zwischen* der BAUGHINschen Klappe und der Ansatzstelle des Divertikels gelegenen Stelle des unteren Ileum, also distal von dieser zustande gekommen. Hieraus allein erhellt mit voller Sicherheit, daß das MECKELsche Divertikel selbst beim Zustandekommen der Invagination keine Rolle gespielt haben konnte, sondern nur gerade noch in die Invagination mithineingezogen worden war [1]. Das diese primäre ileacale Invagination tragende Ileum hatte sich dann überdies noch in das Coecum eingestülpt. Da das Kind nach mehrtägiger Dauer der Invagination zu spät in ärztliche Behandlung gebracht worden war, konnte die sofort ausgeführte Desinvagination das Leben des Kindes nicht mehr retten. Das in stark verfallenem Zustande mit, wie die Sektion lehrte, bereits fettiger Degeneration der Leber eingelieferte Kind starb an dem durch die Operation gesetzten Shock und wäre, sogar wenn es diesen überstanden hätte, an einer von der hämorrhagischen Infarzierung

[1] Auch KOCK und OERUM beschreiben einen Fall von Invagination bei einem $3^1/_2$jährigen Knaben, bei welchem dieselbe gänzlich unabhängig von einem gleichzeitig bestehenden MECKELschen Divertikel zustande gekommen war. Auch im Falle von REHN, der eine chronische Invagination betraf, stand diese offenbar in keinem Zusammenhang mit dem vorgefundenen Divertikel. Wenn wir aber von solchen Fällen absehen, in welchen die Invagination zweifellos von dem gleichzeitig vorhandenen MECKELschen Divertikel gänzlich unabhängig war und aueh diejenigen Fälle ausschalten, in welchen dem Anscheine nach eine auf dem Grunde des Divertikels sitzende Geschwulst (Fibrom, Lipom oder ein akzessorisches Pankreas (Fälle von HELLER, BRUNNER usw.) die Umstülpung des Divertikels und nachfolgende Invagination herbeiführte, so scheint uns vielfach auch für diejenigen Fälle, in welchen das MECKELsche Divertikel umgestülpt an der Spitze des Invaginatum gefunden wurde, nicht in einer über jeden Zweifel erhabenen Weise die Behauptung aufgestellt worden zu sein, daß das Divertikel wirklich allein die eigentliche Ursache der Invagination war. In der Literatur findet sich nämlich eine ganze Reihe von Fällen, in welchen ein offenbar seit längerer Zeit invertiertes Divertikel als zufälliger Obduktionsbefund erhoben wurde und während der Lebens keinerlei Symptome hervorgerufen hatte (2 Fälle von HELLER, je 1 Fall von KOCK und OERUM, MITCHELL, TURNER), sowie solche, bei welchen es zur Verwachsung der Serosaflächen des umgestülpten Divertikels und zur Umwandlung desselben in einen in das Darmlumen hineinreichenden Polypen gekommen war, der entweder keinerlei Symptome verursacht hatte (Fälle von HELLER sowie der Fall von KOCK und OERUM) oder offenbar erst nach jahrelangem Bestande entweder zu einer Invagination (JÄCKH, STRAUCH) oder zu einer durch Ileussymptome sich kundgebenden Darmstenose (KÜTTNER, EWALD) geführt hatte. GOLDSCHMIDT wirft mit Recht die Frage auf, warum, wenn das MECKELsche Divertikel schuld an den bei den Trägern desselben auftretenden Invaginationen sei, „nicht alle Individuen, welche ein solches besitzen, von Invaginationen betroffen werden". Nach einer Zusammenstellung HILGENREINERS von 4848 Autopsien, welche von pathologischen Anatomen vorgenommen wurden, die auf das Vorkommen von MECKELschen Divertikeln zu achten pflegten, kommt bereits auf 54 Personen durchschnittlich 1 Divertikel. Auf Grund dieser Überlegungen ergibt sich die Schlußfolgerung, daß derartige Divertikel in den betreffenden Fällen *zum mindesten nicht die alleinige Ursache von Invaginationen sein können, sondern offenbar noch andere Umstände mitspielen müssen.*

des Invaginatum ausgehenenden Peritonitis zugrunde gegangen. Was an dem vorliegenden Falle besonders bemerkenswert erscheint, ist die Tatsache, daß derselbe ein offenbar *mit manifester Spasmophilie behaftetes und aus mit schwerer Tetanie und Rachitis belasteter Familie* stammendes Kind betraf. Bei Großmutter, Mutter und dem ersten Kinde hatte sich die Spasmophilie in schwerster, bei dem an Invagination erkrankten Kinde hingegen *scheinbar* in leichterer Form manifestiert. Bei sorgfältiger Analyse des letzteren Krankheitsbildes gelangen wir jedoch, gestützt auf mannigfaltige in der Literatur sich findende Hinweise auf gastro-enterale Manifestationsarten der Spasmophilie, dazu auch die in unserem Falle bestehende *starke Brechneigung sowie die schwere spastische Obstipation* des Kindes als spasmophile Manifestationen zu betrachten und demgemäß auch die Spasmophilie dieses Kindes, da sie schließlich offenbar unter der Einwirkung eines geringfügigen Traumas zur Invagination führte, als eine schwere Form derselben aufzufassen. Beide Geschwister zeigten unleugbar wahrscheinlich auf Grund einer doppelten erblichen Belastung (sowohl Mutter als Vater litten an scheinbar „nervösen" Magenbeschwerden) eine Neigung zu gastraler bzw. gastro-enteraler Manifestation ihrer Spasmophilie. Während sich diese aber bei dem ersten Kinde wahrscheinlich deshalb, weil es 11 Monate hindurch Brustnahrung erhielt, nur in rudimentärer Weise in Form häufigen Erbrechens äußerte, wohingegen die Stuhlentleerung anscheinend in normaler Weise erfolgte, kam dieselbe bei dem zweiten Kinde vermutlich unter dem Einflusse weniger günstiger Ernährungsverhältnisse, wie diese eine seit der dritten Lebenswoche durchgeführte künstliche Ernährung darstellt, in schwerster Form zum Ausbruch. Hingegen war die Spasmophilie beim älteren Kinde wiederum nach der Richtung des Laryngospasmus, der Eklampsie und der Extremitätentetanie in schwerster Form entwickelt, während das zweite Kind von dieser Art der spasmophilen Reaktionsweise nur einen mittelschweren Laryngospasmus aufwies. Wir begegnen also auch hier der Erscheinung, auf welche bereits der ältere Chwostek, Falta und Kahn sowie Finkelstein aufmerksam gemacht haben, daß sich die Spasmophilie bei verschiedenen und, wie unser Fall lehrt, sogar bei vergeschwisterten Individuen in untereinander scheinbar keinerlei Zusammenhang oder Ähnlichkeit besitzenden „je nach der Konstitution und der augenblicklichen Disposition der betreffenden Individuen" (Falta und Kahn) gänzlich verschiedenartigen Reaktionsweise äußern kann.

Ich habe bei Durchsicht der Literatur nur einen einzigen, eine 18jährige Erwachsene betreffenden Fall ausfindig machen können, in welchem sogar ein noch viel augenfälligeres zeitliches Zusammentreffen zwischen dem Ausbruch einer Tetanie und dem Auftreten einer Invagination festzustellen war wie in unserem Falle; da aber die Tetanie in diesem Falle augenscheinlich in Zusammenhang mit einer bereits vorher bestehenden, anscheinend primären Magendilatation stand, figurierte die Invagination im Rahmen des Krankheitsbildes als scheinbar selbständige Komplikation, an deren Zusammenhang mit der fast gleichzeitig sich manifestierenden Tetanie bisher niemals gedacht wurde. Der Fall, der als dritter Fall unter 3 seltenartigen Fällen von Tetanie aus der inneren Klinik von Schrötter von Blažižek mitgeteilt wurde, betraf eine 18jährige Magd, welche am 22. 3. 94 mit folgender Anamnese aufgenommen worden war:

„Sie war stets kränklich. Im Dezember 1893 hatten sich bei ihr Magenbeschwerden eingestellt; sie mußte tagsüber öfters unabhängig von der Nahrungsaufnahme erbrechen...

vor dem Erbrechen verspürte sie krampfartige Schmerzen in der Magengegend, welche nach demselben nachließen... In der Magengegend war bei dem kleinen, grazil gebauten, geringen Panniculus adiposus und eine welke Muskulatur aufweisenden Individuum bis ungefähr 2 Querfinger unterhalb des Nabels deutliches Plätschergeräusch nachweisbar... Im Erbrochenen fehlte freie Salzsäure... Bei der Palpation des Abdomen waren *zuweilen strangartige, walzenförmige eindrückbare Gebilde tastbar, die aber ihre Lage und Form nicht beibehielten und als gefüllte und kontrahierte Darmschlingen* aufgefaßt wurden... Die Patientin erholte sich auf der Klinik ein wenig. In den letzten 8 Tagen war ihr Befinden verhältnismäßig gut, das Erbrechen hatte vollständig aufgehört. Da klagte die Patientin am 22. 4. vormittags plötzlich, ohne daß etwas Besonderes vorausgegangen wäre, über heftige Schmerzen im Bauche, setzte sich im Bette nach vorne übergekrümmt, Gesicht und Hände waren cyanotisch gefärbt. Nachdem dieser Zustand ungefähr 1 Stunde lang angehalten hatte, traten plötzlich Krämpfe an allen 4 Extremitäten auf; die Arme waren dabei im Schultergelenke abduziert, im Ellenbogengelenk leicht gebeugt, die Hände in typischer Krampfstellung. Die Beine waren im Kniegelenk gestreckt und plantarwärts gebeugt, die Zehen dorsalwärts flektiert. Die Kranke klagte über außerordentliche Schmerzen in den kontrahierten Gliedmaßen... Beklopfung des Facialis löst ungemein starke blitzartige Zuckungen in den von diesen Nerven versorgten Muskeln aus... Der Anfall dauerte 15 Minuten und wiederholte sich nicht mehr... In der Zeit nach dem Anfall war Trousseau auslösbar... Das Abdomen war gespannt, spontan und auf Druck schmerzhaft; durch die magere Bauchhaut erscheint in der Magengegend eine etwa kindskopfgroße Vorwölbung, desgleichen zeigt sich nach links unten ein ungefähr 4 cm breiter, wurstförmiger Tumor; an den übrigen Stellen des Bauches sieht man zeitweise Kontrakturen einzelner Darmabschnitte... Die Diagnose wurde auf Invagination des Darmes gestellt... eine Operation wurde jedoch verweigert. Am 23. 4. abends ein flüssiger, schwarzer, rein blutiger Stuhl. Am 24. 4. morgens 3 Uhr Exitus. Anatomische Diagnose (Prof. KOLISKO): „Invaginatio jejuni in ileum et volvulus intestini tenuis fere totius. Necrosis intussuscepti subsequente haemorrhagia in tubum intestinalem. Dilatatio ventriculi. Marasmus. Anaemia."

In diesem Falle ging zweifellos die chronische Magendilatation, wie dies ja bekannt ist, mit einer latenten Tetanie einher; unserer Auffassung nach kam es nun im Zusammenhang mit letzterer zur Invagination. Ungefähr 1 Stunde nach Eintritt derselben wurde die Tetanie für kurze Zeit manifest, um dann wieder bis zu dem nach 2 Tagen eintretenden Tode latent zu werden. Die Invagination wurde, wie wir bereits erwähnt haben, weder von BLAŽIŽEK noch von anderen, die diesen Fall zitiert haben, als spasmophile Erscheinung aufgefaßt.

3. Die Tetanie des Verdauungstraktes im allgemeinen. Wie die Durchsicht der Literatur zeigt, werden bei der Tetanie sehr häufig im Bereiche des ganzen Verdauungstraktes, von der Speiseröhre angefangen bis hinab zum Sphincter ani internus und externus Übererregbarkeitszustände, meistens in Form krampfartiger spastischer Kontraktionen beobachtet und von den verschiedenen Autoren auch tatsächlich als spasmophile Manifestationen gedeutet. HOFFMANN, FRANKL-HOCHWART erwähnen bei der Tetanie des Erwachsenen und des Säuglings „Schlingbeschwerden", „Krämpfe im Hals beim Schlucken", welche IBRAHIM als Pharynx- bzw. Oesophaguskrämpfe auffaßt, FINKELSTEIN spricht von „Oesophagismus"; GOEBEL, ein Schüler KOEPPE's, beschreibt den Fall eines $1^3/_4$jährigen Kindes, bei welchem es, nachdem es schon früher nur flüssige Speisen hinuntergebracht, kleinere Bröckel von Kartoffeln u. dgl. jedoch stets wieder erbrochen hatte, gelegentlich des Schluckens eines glatten, weichelastischen Dörrobstbröckels sonderbarer Weise zu einem totalen Oesophagusverschluß kam, wobei das Kind unter den Erscheinungen von Herzinsuffizienz zugrunde ging. GOEBEL bringt nicht nur den Oesophagusspasmus, sondern auch den plötzlichen Herztod mit Spasmophilie in Zusammenhang.

FALTA und KAHN beschreiben Erscheinungen von primärer Magentetanie beim Erwachsenen:

Bei ihrem Falle 18 sahen sie „das Bild eines spastischen Sanduhrmagens"... „die Koinzidenz dieser Erscheinung mit der akuten, schweren Exacerbation der Tetanie und das Verschwinden des Phänomens mit dem Abklingen derselben" schien ihnen „sehr dafür zu sprechen, daß diese tetanische Einziehung der großen Kurvatur tetanischer Natur war". In einem 2. Falle (17) erhoben sie „einen noch merkwürdigeren Befund: „Sie beobachteten „einen totalen Spasmus des Magens und Fehlen jeglicher Peristaltik. ...Dieser Spasmus bildete sich allmählich mit dem Abklingen der Tetanie zurück... hier beteiligte sich wohl auch die Längsmuskulatur des Magens an dem Spasmus... es handelte sich mit größter Wahrscheinlichkeit um einen echt tetanischen Krampf der gesamten Muskulatur des Magens."

Einen ganz ähnlichen Fall von „Gastrospasmus totalis bei Tetanie" beobachtete DEPISCH bei einer 30jährigen Frau, welche von Jugend auf Tetanieerscheinungen aufgewiesen hatte und unter heftigen Magenschmerzen erkrankte, wobei sie das Gefühl hatte, „als ob der Magen zusammengepreßt würde"; es bestand typische Geburtshelferhandstellung der Finger sowie mechanische und elektrische Übererregbarkeit der peripheren Nerven. Die Röntgendurchleuchtung zeigte einen kleinen und schräg gestellten Magen, an welchem *bei offenstehendem Pylorus keinerlei Peristaltik* sichtbar war. An dem der Röntgendurchleuchtung folgenden Tage waren die Tetanieerscheinungen verschwunden und die Verhältnisse am Magen wieder normal. LANGENSKIÖLD (Helsingfors) berichtet 1926 in einer Abhandlung „Über Tetanie als Ursache von Magenbeschwerden" unter anderem über den Fall einer 23jährigen Medizinerin, bei welcher neben gelegentlichen Durchfällen anfallsweise sehr heftige Schmerzen im Oberbauche und unstillbares Erbrechen auftraten, wobei röntgenologisch Pylorospasmus zu beobachten war. Da bei dem Falle, der infolge Auftretens von Kachexie tödlich endete, TROUSSEAUsches und CHWOSTEKsches Phänomen negativ waren, konnte die Diagnose Tetanie nur infolge Auftretens eines typischen Tetanieanfalles gestellt werden.

Unter den Pädiatern hat zuerst IBRAHIM die Vermutung ausgesprochen, daß „im Verlaufe der Säuglingstetanie möglicherweise auch Pylorospasmen vorkommen könnten". Bei Durchsicht von in der Literatur sich findenden Krankengeschichten tetaniekranker Kinder, z. B. derjenigen von FREUDENBERG und KLOCMAN, stoßen wir gelegentlich auf Schilderungen ähnlichen „habituellen Erbrechens", wie es bei unserem Falle und dessen älterer Schwester bestanden hat. Ich selbst habe vor Jahren bei einem Falle von Laryngospasmus das gleichzeitig bestehende habituelle Erbrechen des Kindes als primäres Tetaniesymptom aufgefaßt und mit Erfolg mit Lebertran und Kalkverabreichung behandelt. Auch GYÖRGY meint: „Spastisches Erbrechen beruht bei Säuglingen häufig auf tetanischer Grundlage und weicht dann dementsprechend nur einer kausal antitetanischen Behandlung." Der einzige auch röntgenologisch sichergestellte Fall von Magentetanie wurde jedoch von F. GROSSMANN (Budapest 1924) mitgeteilt: Ein 18 Monate altes, 12 Monate lang mutterbrustgenährtes Kind, das „seit seinem 6. Monat Ohnmachtsanfälle hatte" und positiven *Chwostek* und *Trousseau* aufwies, hatte seit Wochen öfters nach der Mahlzeit erbrochen. Bei der Durchleuchtung zeigte sich eine spastische Magenkontraktur (Sanduhrmagen). Die Erscheinungen wurden durch Verabreichung hoher Kalkdosen nach 4—5 Tagen zum Verschwinden gebracht. GROSSMANN hebt das in diesem

Falle „isolierte Auftreten von tetanischen Krämpfen der glatten Muskulatur des Magens ohne sonstige manifeste Tetaniesymptome" besonders hervor.

Weiterhin liegt auch eine ganze Reihe von Beobachtungen von im Bereiche des Darmtraktes sich abspielenden spasmophilen Erscheinungen vor. Zunächst werden häufig gewöhnliche kolikartige, also krampfartige Magendarmschmerzen (N. WEISS, FALTA und KAHN), dann aber auch namentlich Zustände von schwerer spastischer Obstipation (GANGHOFNER, FISCHL, BEHRENDT, LANGSTEIN) mit Tetanie in Zusammenhang gebracht. Hieran schließen sich Beobachtungen, wobei der krampfhaft tetanische Zustand umschriebener Darmteile oder der Anussphincteren bei der Spasmophilie direkt durch Palpation oder auch röntgenologisch festgestellt wurde. Von besonderem Interesse ist hier namentlich ein von OSWALD MEYER beschriebener Fall, wobei ein unzweifelhaft auf Spasmophilie beruhender, 9 Monate lang häufig rezidivierender, auch röntgenologisch sichergestellter spastischer Zustand der Flexura sigmoidea bestand, der stets „von Kotverhaltung und Gasauftreibung des Leibes, stark erhöhter sichtbarer Peristaltik und Erweiterung des Colon" gefolgt war.

Der Fall betraf ein 10 Monate altes, aus gesunder Familie stammendes Kind, das bis zu $^3/_4$ Jahren mit Backhausmilch ernährt worden und gut und ohne Störungen gediehen war. Am 23. Dezember 1911 plötzlich Erbrechen... Stuhlverhaltung, allgemeine Krankheitserscheinungen und mäßige Auftreibung des Leibes. Nach Verabfolgung von Seifenzäpfchen erfolgte *Abgang von blutigem und schleimigem Stuhl,* ohne daß sich der Zustand besserte. Ein hinzugezogener Arzt *fühlte in der linken Bauchseite einen Strang* und führte den Zustand auf „Kotverhaltung" zurück. Nach mehrfacher Verordnung von Pulvern und Umschlägen wurde der Zustand in den nächsten Tagen besser, der Stuhl normal... bald wurde das Kind aber wieder sehr unruhig, schrie viel und machte auf die Mutter den Eindruck, daß es sehr krank sei... Am 5. 1. 12 sah MEYER das Kind zum ersten Male...; es sah „ausgesprochen toxisch aus, die Gesichtsfarbe war grau, die Augen angstvoll, *die Glieder in leichter, aber deutlicher hypertonischer Starre,...* es zeigten sich deutliche Symptome von Spasmophilie: Facialis- und Peronaeusphänomen waren stark positiv, Trousseau positiv"... Unter diätetischer und Bromcalciumbehandlung waren am 10. 1. die Reflexe und die mechanische Nervenerregbarkeit normal.... in den nächsten Tagen trat Obstipation auf und das Facialisphänomen wurde wieder positiv... allmählich bekam das Kind — nach vorübergehender Milchentziehung — Vollmilch, daneben Gemüsepüree und Obst. Das Facialisphänomen blieb nun dauernd negativ, doch sank das Körpergewicht des Kindes infolge Nahrungsverweigerung... die ganze Zeit über war das Kind unruhig, schrie sehr viel, „preßte" und hatte offenbar Schmerzen... Am 6. 2. bemerkte die Mutter zum ersten Male Kollern im Leibe; das Kind zog die Beine an den Bauch, wand sich und schrie schmerzlich. Im Bereiche des aufgetriebenen Leibes, war erhöhte Peristaltik sichtbar... erst am 9. 2. waren die peristaltischen Phänomene so ausgesprochen, daß sie das Bild beherrschten: Ein etwa kinderarmdicker Darmabschnitt bewegte sich in peristaltischen Wellen unregelmäßig, im wesentlichen von rechts nach links unter den gespannten Bauchdecken. Diese Peristaltikanfälle traten nach Angabe der Mutter alle 5—10 Minuten auf... und waren von heftigen Schmerzen begleitet... *in der linken Unterbauchgegend war eine strangförmige Verdickung undeutlich fühlbar...* Die am 13. 2. ausgeführte radioskopische Untersuchung zeigte „eine erhebliche Erweiterung des Colon descendens und transversum und im auffallenden Gegensatze hierzu an der Flexur eine etwa 6 cm lange, stark verengte Stelle, die auch bei weiteren Untersuchungen jedesmal verengt und ungefüllt befunden und nur als spastische Kontraktur gedeutet werden konnte... Auch die Ampulle erwies sich als erweitert, was *vielleicht auf einem gleichzeitig bestehenden Sphincterkrampf* beruhte... Auf Verabfolgung von 3 mal täglich 1—2 Tropfen Tinctura opii sistierten die krampfhaften Darmerscheinungen in den nächsten Tagen vollständig. Am 19. 2. trat wieder ein „Krampfanfall" während des Trinkens auf... Am 22. 2. zum ersten Male spontaner Stuhlgang"... Von nun an bekam das Kind FRIEDENTHALsche künstliche Muttermilch... Seither nahmen die Anfälle allmählich an Stärke und Häufigkeit ab, um endlich ganz zu verschwinden; auch das Körpergewicht bewegte sich im großen und ganzen in aufsteigender Linie... Trotzdem traten

doch noch einige Monate hindurch die Störungen der Darmpassage und die Anfälle gesteigerter Peristaltik gelegentlich immer wieder in Erscheinung. Der Leib war dabei aufgetrieben und der Stuhl gewöhnlich angehalten... in den leichtesten Fällen verzog das Kind nur das Gesicht, preßte und schrie ... in den schwersten Fällen war das Bild nicht anders als zu Beginn der Erkrankung... *Einige Male traten auch blutig-schleimige Stühle auf*... Der letzte Anfall mit Erbrechen und schleimigen Stühlen war im August... Am 6. 9. 12 der letzte Anfall von sichtbarer Peristaltik mit Schmerzäußerungen. Seither nahm das Kind ohne Unterbrechung zu... Bei einer am 23. 11. durchgeführten Röntgenaufnahme zeigt die ehemals spastische Stelle annähernd normale Füllung, das Colon ist von normalem Durchmesser.

Die von OSWALD MEYER selbst vertretene Ansicht, daß es sich in dem von ihm beschriebenen Falle zweifellos um eine echte, wenn auch nur im Beginne befindliche und durch die eingeschlagene Therapie noch rechtzeitig zur Rückbildung gebrachte HIRSCHSPRUNGsche Krankheit gehandelt habe, können wir keineswegs teilen. Nach unserem Dafürhalten spricht der Befund einer im Zusammenhang mit Spasmophilie stehenden spastischen Darmstenose sowie die immerhin im Laufe eines halben Jahres erfolgende vollständige Rückbildung derselben sowie der begleitenden (sekundären) Colondilatation unbedingt gegen die Auffassung des Falles als einer *echten* HIRSCHSPRUNGschen Krankheit. Unserer Auffassung nach kann es sich in dem in Rede stehenden Falle nur um das typische Bild einer Darmstriktur mit sekundärer Ausbildung einer kompensatorischen Hypertrophie des oberhalb der Stenose sich dilatierenden Darmabschnittes gehandelt haben. Es fragt sich nur, ob in diesem Falle lediglich eine spastische Striktur vorlag oder ob an der Stelle derselben nicht noch irgendwelche andersartige organische Veränderungen bestanden.

MEYER selbst hält es für „möglich, daß bei der zweifellos vorhandenen Länge des Colon schon am 23. 12. 11 ein Volvulus entstanden ist, der durch die peristaltikanregende Wirkung der Seifenzäpfchen gelöst wurde. Dafür spricht der Abgang blutiger Stühle. Vielleicht hat dann die durch den Volvulus gesetzte pathologisch-anatomische Veränderung an der betreffenden Stelle einen Locus minoris resistentiae geschaffen, eine besonders reizbare Stelle, die bei Ausbruch der Spasmophilie von tetanischem Krampf befallen wurde. Wahrscheinlicher ist aber wohl doch, daß schon beim 1. Anfall... ein Spasmus vorgelegen ist. Dafür spricht, daß *schon damals von einem Arzt ein Strang in der linken Unterbauchgegend gefühlt* worden ist. *Schließlich ist auch ein Spasmus als Ursache einer Invagination nicht unmöglich.*"

Auch nach unserer eigenen Auffassung ist der wiederholte Abgang von blutigschleimigen Stühlen mit der Annahme eines einfachen Spasmus nicht vereinbar; die größte Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß sich an der Stelle der durch Spasmophilie hervorgerufenen Darmstenose noch ein zweiter sehr bedeutungsvoller Vorgang abgespielt hat, welcher nach unserem Dafürhalten auch mit Rücksicht auf den wiederholt erhobenen Befund einer in der linken Unterbauchseite fühlbaren strangartigen Verdickung *wahrscheinlich eine wiederholt rezidivierende Invagination* war; mangels einer wirklichen Besichtigung der erkrankten Darmpartie kann jedoch unseres Erachtens eine ganz sichere Diagnose in diesem Falle nicht gestellt werden. Es sei jedoch erwähnt, daß LEHNDORF und MAUTHNER bei einem Falle von HERTER-HEUBNERschem Infantilismus eine Invagination auftraten sahen, welche während des Lebens „vorübergehend" ganz ähnlich wie der Fall von OSWALD MEYER „Zeichen eines Megacolon dargeboten hatte und unter abdominalen Symptomen zugrunde gegangen war. Bei der Obduktion fand sich eine frische Invagination des Darmes an der Grenze zwischen oberer und unterer Hälfte des Ileum mit hochgradiger Dilatation

des gesamten Dünndarmes oberhalb der Stenose", ein Beweis dafür, daß sogar eine frische Invagination unter dem scheinbaren Bilde eines Megacolon, in Wirklichkeit einer primären Darmstenose mit sekundärer Dilatation des oberhalb derselben gelegenen Darmteiles verlaufen kann. OSWALD MEYER hebt ähnlich wie GROSSMANN in dem früher mitgeteilten Falle hervor, daß die Darmstenose in seinem Falle das einzige manifeste Symptom der Spasmophilie war.

Was das Kapitel der Tetanie des Rectum sowie der Anussphincteren anlangt, so berichtet KOEPPE 1908, daß er „sehr häufig bei Säuglingen im eklamptischen Anfall hat feststellen können, daß die glatte Muskulatur des unteren Rectum ebenso wie der sphincter externus sich anfallsweise spastisch kontrahiert". 1911 schrieb IBRAHIM:

„Ich vermute, daß der Sphincter ani nicht so selten an Krämpfen teilnimmt. Ich habe mehrfach Fälle gesehen, bei welchen... neben eklamptischen Anfällen eine intensive Gasauftreibung des Abdomen bestand. Es gelang bei solchen Kindern mit ‚Colica flatulenta', wie dieser Zustand früher genannt wurde, mitunter (nicht immer) durch Einführung eines Darmrohres eine große Menge von Gasen abzulassen...."

Schon früher hatte BAGINSKY Vorkommen von Colica flatulenta bei Tetanie erwähnt. Auch REICHE beschreibt in einer Arbeit „Akute Darmverschlüsse im Kindesalter" ganz analoge Zustände, wobei die rectale Untersuchung intensive Kontraktion des Sphincter ani tertius ergab, welche, obwohl REICHE selbst nichts von einem Zusammentreffen mit anderen spasmophilen Symptomen erwähnt, dennoch kaum anders denn als solches gedeutet werden kann. In sehr anschaulicher Weise schildert GROSSMANN einen gleichfalls hierher gehörigen Fall:

„Ein 10 Monate alter, 4 Monate lang gestillter, dann mittels allaitement mixte ernährter Säugling von rachitischem Knochenbau litt öfters an Ernährungsstörungen... Während der letzten 24 Stunden 5 eklamptische Anfälle... Während der Untersuchung ein typischer eklamptischer Anfall... Kaum milderten sich die Zuckungen in den mimischen Gesichtsmuskeln und Extremitäten, war schon der Leib gebläht, war schon Darmsteifung und lebhafte Peristaltik vorhanden. Die Konturen des Dickdarmes waren durch die schlaffen Bauchdecken sichtbar. Nach Aufhören der Zuckungen... entleerten sich durch den Mastdarm explosionsartig Darmgase, worauf der Meteorismus verschwand... Facialisphänomen positiv."

GROSSMANN stellt die Frage, ob es sich in diesem Falle um eine Sphincter-tetanie oder eine echte Darmtetanie gehandelt hat und bemerkt, daß BÁLINT in ähnlichen von ihm als „Tympanismus vagotonicus" beschriebenen Fällen radiologisch einen *Krampfzustand der zirkulären Darmmuskulatur* festgestellt habe: Schließlich sei hier auch noch auf *bei den Invaginationen selbst zu beobachtende Tonusstörungen der Muskulatur des Sphincter ani tertius und externus* hingewiesen.

LEICHTENSTERN beschreibt „krampfhaften Verschluß des Aftersphincters und infolgedessen heftigen Tenesmus ad anum" als nahezu konstantes Symptom der Ileocöcal- und Coloninvaginationen, „die Paralyse desselben, die Erschlaffung und Offenstehen des Anus ist nichts anderes als eine Folge des lange anhaltenden Tenesmus, ein Ermüdungszustand des Aftersphincters". HIRSCHSPRUNG gibt an: „Man kann den Sphincter ani fest kontrahiert finden, selbst wenn die Geschwulst dicht hinter demselben gelegen ist." MATTI erwähnt in einem Falle von Invagination (Fall 1) „Krampf des Sphincter ani tertius" [1].

[1] In unserem Falle war nichts dergleichen, hingegen eine andere interessante Erscheinung zu beobachten: Der Anus war nicht nur vollständig geschlossen, sondern erschien etwas ein- und wie hochgezogen, was ich damit in Zusammenhang bringen möchte, daß das ganze Colon transversum und descendens, abgesehen davon, daß letzteres bzw. das Rectum eine geringe Menge Blutes enthielt, vollständig leer war, und das auf diese Weise bestehende Vakuum im Bereiche des Enddarmes gewissermaßen eine leicht ansaugende Wirkung auf den Anus ausgeübt hat.

4. Die im „Vorbereitungsstadium" der Tetanie und Invagination zu beobachtenden Magendarmerscheinungen. Von den im vorhergehenden geschilderten, bei Spasmophilie nicht selten zu beobachtenden echt spasmodischen Zuständen des Magendarmtractus abgesehen, werden nach den übereinstimmenden Angaben zahlreicher älterer und neuerer Autoren (TROUSSEAU, TONELLÉ, BARTHEZ und RILLIET, WITTMANN, KUSSMAUL, KOPPE, HENOCH, SOLTMANN, BAGINSKY, FRANKL-HOCHWART, WARRINGTON, JAPHA, HAUSER, ESCHERICH, FISCHL, GANGHOFNER, KIRCHGÄSSER, HABERFELD, FALTA und KAHN, THIEMICH, IBRAHIM, LEDERER, FINKELSTEIN, MELCHIOR, NASSAU, REYHER) bei Tetanie ungemein häufig Erscheinungen einer gestörten Magendarmfunktion (initiales Erbrechen, Diarrhöen oder Obstipation) beobachtet, welche entweder schon dem Ausbruch der Tetanie vorausgehen oder dieselbe begleiten. Im Gegensatze zu der bisherigen, von namhaften Forschern (FALTA und KAHN, ASCHENHEIM, MELCHIOR [„viscerale Tetanie"]) vertretenen Meinung möchte ich dieselben nicht als Erscheinungen von spezifisch spasmophilem und ausgesprochen spasmodischem Charakter, sondern wie ich später des näheren begründen werde, als *echte, für den klinischen Verlauf der Tetanie allerdings ganz charakteristische Ernährungsstörungssymptome* auffassen. Nach REYHER, dessen Auffassung ich in dieser Hinsicht vollkommen beistimme, fallen diese vielfach in das von ihm so genannte *„Vorbereitungsstadium des spasmogenen Nährschadens"*. Wenn nun die Durchsicht der Literatur ergibt, daß sich, wie auch in unserem Falle, auch Invaginationen häufig an ein derartiges, mehr oder minder lang dauerndes, mit allerlei Magendarmsymptomen einhergehendes „Vorbereitungsstadium" anschließen, so ist dies also wohl noch kein Beweis für die spasmophile Natur dieser Invaginationen, bedeutet aber doch in dieser Hinsicht eine Übereinstimmung mit der durchschnittlichen klinischen Verlaufsweise der bisher bekannten Tetanieerkrankungen. Wir führen an, daß zuerst VOGL darauf aufmerksam gemacht hat, daß die Invagination gar nicht so selten auf dem Boden langwieriger Diarrhöen entsteht. LEICHTENSTERN will dies „nicht im entferntesten bestreiten", dennoch sei „dieser Einfluß auf ein bescheidenes Maß zu reduzieren" . . . Immerhin finden sich unter 72 aus der älteren Literatur von ihm zusammengestellten Fällen mit Hinweisen auf den vorher bestehenden Gesundheitszustand 10mal Angaben über vorausgegangene Diarrhöen, 3mal über „Dysenterien", 6mal über „Unregelmäßigkeiten" der Darmentleerung und nur 2mal über Neigung zu Obstipation. In erster Linie hat aber HIRSCHSPRUNG (1895) darauf hingewiesen, daß die Invagination nur bei etwa $^1/_3$ der von ihm beobachteten Fälle anscheinend aus voller Gesundheit heraus zustande kam, während der übrige Teil schon vorher Störungen der Darmfunktionen aufwies: „Einige litten an Obstipation, andere habituell oder periodisch an Diarrhöen und bei vielen" . . . „ging dem plötzlichen Ausbruch der Krankheit eine tage- oder wochenlange Diarrhöe, mitunter der Ablöser habitueller Obstipation voraus" . . . . für eine „größere Anzahl von Fällen muß also ein vorausgehendes funktionelles oder katarrhalisches Leiden des Darmkanales" . . . . „unregelmäßige Peristaltik" als „bestimmendes Moment für die Entstehung der Invagination" angenommen werden. In einer 10 Jahre später erschienenen Arbeit, in welcher HIRSCHSPRUNG über 107 von ihm im Kopenhagener Kinderspital beobachtete Invaginationen berichtet, betont er abermals die Bedeutung vorausgehender Darmstörungen, diesmal jedoch vor allem der Obstipation. Unter seinen Fällen ist nicht weniger als 22mal „Verstopfung

als habituelles Symptom erwähnt" . . . . „weit seltener als Verstopfung" scheint . . . . „der Darmkatarrh mit häufigen, dünnen Entleerungen die Ursache der Krankheit" zu sein. „Fälle dieser Art waren 9mal zu beobachten". „Das eine Gute hat jedoch die letztgenannte Affektion", meint HIRSCHSPRUNG, „daß sie von den Müttern mehr gefürchtet ist, weshalb ärztliche Hilfe in der Regel früher aufgesucht wird, wogegen die habituelle Obstipation nicht verhindert, daß das Kind sich dem Anscheine nach wohl befindet und gedeiht, *bis der Blitz plötzlich einschlägt.*" „Habituelle Obstipation erhebt beim kleinen Kinde Anspruch auf die größte Aufmerksamkeit" . . . . „darf sicherlich nicht vernachlässigt werden", Worte, welche sich, zum mindesten für unseren Fall, als außerordentlich zutreffend erwiesen haben. Später heben noch KOCK und OERUM (1913) hervor, daß sie nicht weniger als 115mal unter 380 Fällen Darmfunktionsstörungen beobachtet haben, Diarrhöe dabei häufiger als Obstipation. Auch WOLLIN (1915) schreibt: „In der Anamnese von mehr als der Hälfte aller Fälle wird angegeben, daß der plötzlichen Darmobstruktion Diarrhöen bzw. ein Darmkatarrh vorausgegangen sei." Unter diesen Umständen braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß sich in zahlreichen Krankengeschichten bei den verschiedensten Autoren (z. B. bei CLUBBE) Angaben über vorausgegangene Darmstörungen finden. Dabei sei nicht verschwiegen, daß auch sehr häufig berichtet wird, die Krankheit habe aus anscheinend vollster Gesundheit heraus eingesetzt, eine Tatsache, die bekanntlich in ganz analoger Weise bei der Spasmophilie beobachtet wird, die in ausgesprochenster Weise zur Latenz neigt und in überaus zahlreichen Fällen überhaupt nur durch galvanische Untersuchung erkannt werden kann (HOFFMANN, FRANKL-HOCHWART, THIEMICH, FINKELSTEIN, ESCHERICH, FEER u. a.).

5. Zahlreiche Beobachtungen offenkundiger Spasmophiliemanifestationen bei Invaginationen. Wenn wir im vorhergehenden vor allem festgestellt haben, daß sich bei der Tetanie im Bereiche der verschiedensten Abschnitte des Magendarmkanales häufig Erscheinungen von echt spasmophilem Charakter nachweisen lassen, welche uns auch den von NOTHNAGEL, PROPPING u. a. als Vorläufer der Invaginationen angenommenen tetanischen Kontraktionszustand einer umschriebenen Darmpartie überaus wahrscheinlich erscheinen lassen, so berichten wir im folgenden über eine Reihe von Beobachtungen von bei Invaginationen gelegentlich aufgetretenen Manifestationen von offenkundiger, längst anerkannt spasmophiler Genese; einige hierher gehörende Fälle und Beobachtungen (den Fall von BLAŽIŽEK, von OSWALD MEYER, die Beobachtungen von LEICHTENSTERN, HIRSCHSPRUNG, MATTI) haben wir bereits früher wiedergegeben. PILZ, der im Jahre 1870 in seiner Arbeit aus der bis zu diesem Zeitpunkte vorliegenden Literatur 162 ausschließlich Säuglinge betreffende Invaginationen zusammengestellt hat, schreibt:

„Außer dieser für die Invagination charakteristischen Trias von Symptomen: Erbrechen, blutigen oder blutig-schleimigen Entleerungen und Geschwulst, sind in einer Reihe von Fällen noch Erscheinungen von seiten des Nervensystems angeführt: Besonders *allgemeine Krämpfe, Konvulsionen oder beschränkter Opisthotonus, Verengerung der Pupillen,* Singultus, endlich Sopor und Delirien. . . ."

LEICHTENSTERN (1873) berichtet zusammen mit seinen eigenen Beobachtungen im ganzen über 593 Fälle und sagt: „Für die von BASEDOW (in GRÄFE und WALTERS Journal, Bd. 17) aufgestellte Behauptung, daß Kinder, welche an Invagination leiden, eine besondere

Haltung zeigen, daß sie eine Lage, ähnlich wie beim Opisthotonus einnehmen, fehlt von seiten anderer Beobachter jede Bestätigung. Allerdings ist es eine häufige Erscheinung, daß bei Kindern dem Tode Konvulsionen, Opisthotonus... vorausgehen oder daß *hin und wieder der Anfang der Invagination durch einen eklamptischen Anfall gekennzeichnet* wird. Auch bei Erwachsenen wurden Konvulsionen mit Opisthotonus gegen das Lebensende beobachtet (HANSEN)."

HIRSCHSPRUNGs Äußerung (1895): „Konvulsionen sieht man nur selten, am Ende der Krankheit nicht häufiger als am Anfang", ist immerhin zu entnehmen, daß er derartige Vorkommnisse, wenn auch selten, im Verlaufe von Invaginationen beobachtet hat. FISCHL hingegen (1906) dürfte, vielleicht zufälligerweise, in dieser Hinsicht reichlichere Erfahrungen gehabt haben, denn er sagt: *„Tonische Kontrakturen der Extremitäten, auch konvulsive Attacken komplizieren das Krankheitsbild."* In demselben Jahre schreibt der Chirurg WILMS:

„Sehr intensiv sind die Schmerzattacken bei Kindern, so daß es gar nicht selten vor. kommt, daß bei diesen, wohl infolge des starken Schmerzes, reflektorisch Kollaps *und Konvulsionen* auftreten, an denen Kinder in den ersten Lebensjahren manchmal in kurzer Zeit zugrunde gehen."

KOCK und OERUM erwähnen, daß „AINSLEY berichtet, daß viele seiner Patienten Nerven- und Hirnsymptome darboten, besonders in der Form eines stuporösen Zustandes, der angeblich oft die Diagnose der Meningitis gegenüber schwierig machte".

Von hierher gehörenden Einzelbeobachtungen seien folgende angeführt: Fall von LUND (ref. von S. WEISS): „5monatiger Säugling mit Invaginatio ileaca; die Reduktion gelingt. 8 Stunden später stirbt das Kind unter Konvulsionen ...", ein Fall (8) KREDELs (1913): 7monatiger Knabe (20. 7. 03), „das Kind hat gestern morgens Konvulsionen am ganzen Körper bekommen und sich nachher äußerst unruhig hin und hergeworfen. Mittags ging Blut und Schleim ab ....", Fall 2 von H. LORENZ (1905): 6jähriger Knabe, „vor 1 Jahr Fraisen, sonst nie eine Krankheit". KOCK und OERUM (1913) schreiben: „Bei einem unserer Patienten unter 1 Jahr mit typischen Invaginationssymptomen hatte unmittelbar vor dem Eintritt der Krankheit ein starker Krampfanfall stattgefunden; von einem anderen liegt die Angabe vor, daß er an Konvulsionen litt." BURGHART beschreibt den Fall eines 6monatigen Knaben (Fall 1) mit Invagination, bei welchem „der Kopf stark zurückgebogen gehalten wurde, *wie bei schwerer Meningitis*; doch bestand nur minimale Nackensteifigkeit". Vor kurzem (1934) berichtete HUBER (Ebingen) über eine bei einem 6monatigen Säugling aufgetretene Invaginatio ileocolica, die während des Lebens nicht erkannt worden war und durch mehrere Tage hindurch deutliche Nackensteifigkeit dargeboten hatte, die unter anderem auch an Meningitis denken ließ. Dieses Symptom, dem wir schon bei BASEDOW, dann bei PILZ („beschränkter Opisthotonus") begegnen und das, wie auch die Fälle von BURGHART und HUBER beweisen, von LEICHTENSTERN mit Unrecht als gelegentlich bei der Invagination auftretendes Symptom angezweifelt wurde, ist seit langer Zeit als typisches Tetaniesymptom bekannt. Schon N. WEISS erwähnt dasselbe 1881 als ein bereits von TROUSSEAU beschriebenes Symptom. Auch SACHS, FLEINER, FINKELSTEIN erwähnen dasselbe unter den Tetaniesymptomen, KUNN beschreibt einen Fall von Tetanie, bei welchem dasselbe zugleich mit spastischen Symptomen von seiten äußerer und innerer Augenmuskeln auftrat, IBRAHIM macht aufmerksam, daß der bei Tetanie gelegentlich zu beobachtende Opisthotonus namentlich in Kombination mit Augenmuskelsymptomen (ähnlich wie in dem von BURGHART beschriebenen Falle von Invagination [eigene Bemerkung]) eine Meningitis vortäuschen kann.

Nachdem wir im vorhergehenden mehrfach darauf hingewiesen haben, daß bei den Invaginationen gar nicht selten nicht nur larvierte gastroenterale, sondern auch offenkundige Tetaniesymptome wie tonische Kontrakturen der Extremitäten, der Nackenmuskulatur, eklamptische Anfälle — unser Fall litt an Laryngospasmus — zur Beobachtung gelangen, wollen wir im folgenden eine Reihe sehr interessanter *indirekter* Zusammenhänge zwischen Invagination und Tetanie aufdecken.

6. Indirekte Zusammenhänge zwischen Spasmophilie und Invagination. Da erscheint es nun in erster Linie äußerst bemerkenswert, daß *Invagination und Tetanie in geradezu überraschend genau übereinstimmender Weise die gleiche Altersstufe bevorzugen.* Was die Invagination anlangt, stimmen alle Autoren darin überein, daß der überwiegende Prozentsatz aller Invaginationen sich im 1. Lebensjahre ereignet, daß die Häufigkeit derselben noch in der ersten Hälfte des 2. Lebensjahres sehr hoch ist, um dann rasch abzusinken. Immerhin ist die Invagination noch zwischen dem 2.—5. Lebensjahr ziemlich häufig, um von da an zwar im Bereiche so ziemlich jeder Altersstufe, jedoch mit einer gewissen Seltenheit aufzutreten. Einen sehr guten Überblick über die Häufigkeit der Invagination im 1. Lebensjahre gibt die in den Ergebnissen für innere Medizin und Kinderheilkunde 1928, Bd. 34 in der Arbeit BURGHARTs enthaltene Tabelle 1, aus welcher ersichtlich ist, daß die Prozentsätze der Invaginationen in diesem Lebensalter, bezogen auf die Summe der alle Lebensalter zusammen betreffenden Invaginationen, bei den verschiedenen Autoren zwischen 42—87% schwanken, wobei sich ein Durchschnitt von 61,7% ergibt. Nach BURGHART liegt der durchschnittliche Höhepunkt der Erkrankungskurve zwischen dem 5.—9. Monat (nach SMITH, HANSEN, PILZ, LEICHTENSTERN, HIRSCHSPRUNG, DUNBAR, FITZ-WILLIAMS übereinstimmend zwischen dem 4.—6. Monat, nach WICHMANN weist der 6. und 7., nach KOCK und OERUM, ebenso nach PERRIN und LINDSAY, J. E. ADAMS, der 6.—9., nach HARPER der 5.—9., nach S. WEISS der 5., dann der 9., dann der 4.—6. Monat die größte Frequenz auf).

Wie die nachfolgend angeführten Äußerungen mehrerer Autoren erkennen lassen, zeigt die Tetanie genau dieselbe Altersstufenbeteiligung.

ESCHERICH schreibt: „Die Periode zwischen dem 3. und 20. Lebensmonat weist eine geradezu überraschende Häufigkeit der Tetanie auf; nach dieser Zeit sind noch vereinzelte Fälle bis gegen das 4. Lebenjahr zu beobachten"... An einer anderen Stelle sagt er: „Es zeigt sich, daß die frühesten Fälle von Tetanie im 2. Lebensmonate auftreten, daß in der 2. Hälfte des 1. Lebensjahres die höchste Zahl der Fälle erreicht wird, die dann langsam, später rasch absinkt... schon im 2. Lebensjahr nimmt die Zahl der Fälle erheblich ab." FEER: „Am häufigsten zeigen sich Fälle mit 3—4 Monaten... Nach dem 2. und 3. Jahre werden die Krämpfe wesentlich seltener und verschwinden mit dem 5.—6. Jahre vollständig." GÖTT: „Die untere Grenze für den Beginn des Leidens stellt etwa der 3. oder 4. Lebensmonat dar. Im 2. und 3. Halbjahr häufen sich die Fälle; schon in den folgenden Semestern nimmt die Frequenz rasch ab... Im 4., ja im 3. Lebensmonate kommen aber bereits Tetanien vor." THORSPECKEN: „Fast nie tritt sie vor dem 3.—4. Monat auf und gewöhnlich erlischt sie schon vor dem Ende der 3. Lebensjahres. Das 2. und 3. Halbjahr ist am meisten bevorzugt." IBRAHIM: „Selten vor dem 3.—4. Monat, am häufigsten vom 6.—14. Monat; nach dem 2. Lebensjahre wird sie seltener."

Die Übereinstimmung im Befallenwerden derselben Altersstufen geht bei beiden Krankheitszuständen soweit, daß dieselben in seltenen Fällen in gleicher Weise auch bei noch früheren Altersstufen, 3 Monate bis wenige Wochen, ja

sogar wenige Tage alten Säuglingen auftreten können, ja bei der Invagination ist von CHIARI sogar ein offenbar in der Fetalzeit entstandener und unter dem Bilde einer scheinbar kongenitalen Darmatresie ausgeheilter Fall beschrieben worden.

Von besonders junge Kinder betreffenden Invaginationen führen wir an: Je einen Fall von WOLLIN, BRAUN, FROMME, HANSEN, 4 Fälle von HIRSCHSPRUNG, 3 Monate alte Kinder betreffend. Ein Fall von ADAMS war „weniger als 3 Monate alt", ein Fall von RIEDEL war 11 Wochen, je ein Fall von LEICHTENSTERN und RIEDEL $2^1/_2$ Monate, ein Fall von HIRSCHSPRUNG 58 Tage, von KOCK und OERUM 7 Wochen, ein 2. Fall letzterer Autoren 7 Tage, ein Fall von HORN 3 Tage, je ein Fall von HASTINGS und RIESMANN nur 2 Tage alt.

Ganz ähnlichen Tatsachen begegnen wir gelegentlich bei der Tetanie: ASCHENHEIM, der selbst einen Fall von Blasentetanie bei einem 9 Wochen alten Kinde beobachtet hat, schreibt: „Schon bei Neugeborenen kommt anscheinend hie und da Tetanie zur Beobachtung; so beschreiben PHLEPS und BLISS entsprechende Fälle. PHLEPS fand bei den Neugeborenen einer tetanischen Mutter schon bei der Geburt anodische Übererregbarkeit und frühzeitiges Auftreten einer Kathodenschließungszuckung sowie deutliche mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven, BLISS beobachtete ein 6 Tage altes Kind mit manifester Tetanie mit Facialis- und TROUSSEAUschem Phänomen. KEHRER beobachtete die Überreregbarkeit vor allem bei Kindern tetanischer Mütter. Es ist auch sicher, daß Tetanie gar nicht selten im 1. Lebensvierteljahre auftritt."

In der Tat entspricht ja diejenige Kurve, welche den Beginn der Spasmophilie mit dem 3. Lebensmonate ansetzt (ESCHERICH) „im wesentlichen dem Erscheinen und Verschwinden des Stimmritzenkrampfes, welcher... die weitaus größte Zahl der Fälle ausmacht" (ESCHERICH). Seither haben wir aber gelernt, daß der Laryngospasmus später erscheint („laryngospastische Spätform") als die „eklamptische Frühform" der Tetanie, welche bereits im 1. Lebensquartal auftritt (NASSAU). Was die Fälle von KEHRER anlangt, die typische Extremitätentetanie, positives Facialis- und TROUSSEAUsches Phänomen sowie elektrische Übererregbarkeit zeigten, hebt dieser selbst hervor, daß „bei denselben Geburtsverletzungen bzw. Gehirnblutungen auszuschließen waren und daß tatsächlich bei 5 von seinen 6 Fällen bei Verabreichung von Calcium chloratum vollständige Heilung eintrat.

Anhangsweise sei hier auf einen Parallelismus zwischen Invagination und Tetanie hingewiesen, welcher in der bei beiden gelegentlich zu beobachtenden Familiarität zum Ausdrucke kommt: BAUR erwähnt, daß die 5 vorausgehenden Geschwister eines 1 Jahr alten, an Invagination erkrankten Mädchens innerhalb der ersten Monate nach der Geburt gestorben waren, was an die in Tetaniefamilien häufig zu beobachtende Kurzlebigkeit der Säuglinge (THIEMICH) erinnert. Auch das gelegentlich bei Geschwistern zu beobachtende Auftreten von Invaginationen (LUDWIG MÖLLER [zit. bei KOCK und OERUM], 3 Geschwister derselben Familie [PILZ, KOCK und OERUM], je 2 Geschwister in 3 Fällen von LEICHTENSTERN, 2 Geschwister in einem Falle von HIRSCHSPRUNG) wäre vom Standpunkte der bei der Spasmophilie so häufig zu beobachtenden Familiarität leicht erklärlich.

Ein weiterer ungemein auffallender Parallelismus zwischen Invagination und Tetanie ist der Umstand, daß *beide gesetzmäßig bei ihrem Auftreten das*

männliche Geschlecht, und zwar *in einem geradezu übereinstimmenden Prozentsatz bevorzugen.* BURGHART hat aus der Literatur in seiner Tabelle 2 932 Fälle von Invaginationen zusammengestellt, von welchen 596 Knaben und 336 Mädchen betreffen, was einem durchschnittlichen Verhältnis (bei den einzelnen Autoren unterliegen die Prozentsätze leichten Schwankungen) von 1,8 : 1 entspricht.

Nahezu genau dasselbe Verhältnis ist bei der Tetanie zu beobachten: Schon BARTHEZ und RILLIEZ zählten 20 Knaben und 8 Mädchen, ESCHERICH gibt ebenso wie GANGHOFNER, SEELIGMÜLLER, PHLEPS ein „annäherndes Verhältnis von 2:1" an. ASCHENHEIM berechnet aus dem Material der Ambulanz der *Heidelberger* Kinderklinik ein Verhältnis von 1,77 : 1. Bei Durchsicht der Krankengerschichten (von 1899—1910) des liegenden Materiales der *Münchener* Kinderklinik berechnete er ein Verhältnis von 2 : 1, im Ambulanzprotokoll (1906—1917) hingegen waren 141 Knaben und 137 Mädchen als an Tetanie erkrankt verzeichnet, LEDERER zählte 41 tetaniekranke Knaben und 17 tetaniekranke Mädchen. POHL 56 Knaben und 20 Mädchen.

Ein weiterer Parallelismus zwischen Invagination und Tetanie scheint mir darin gelegen zu sein, daß beide mit Vorliebe anscheinend gut genährte Kinder befallen. Die Invagination befällt die Kinder nicht nur häufig aus auscheinend vollster Gesundheit (RILLIEZ, LEICHTENSTERN, HIRSCHSPRUNG, FINKELSTEIN u. a.), sondern meist gut genährte und angeblich mit Vorliebe Brustkinder (HIRSCHSPRUNG, S. WEISS in seinem Sammelreferat, HAMMER, SILECK, FINKELSTEIN, BURGHART, LOTSCH). Unter 137 Fällen HIRSCHSPRUNGS waren 61 Brustkinder, unter 73 Fällen WICHMANNS 40 ausschließlich an der Brust, 30 wahrscheinlich mittels Allaitement mixte und nur 3 künstlich ernährte Kinder. 70% der Fälle von KOCK und OERUM hatten Muttermilch als Hauptnahrung erhalten. Trotzdem heben diese Autoren mit Recht hervor, daß die Muttermilch als ätiologischer Faktor wohl kaum eine entscheidende Rolle spielen könne, da andernfalls das Maximum der Erkrankung auf die ersten Lebensmonate fallen müßte, während doch die Mehrzahl der Fälle zwischen dem 5. und 7. Monate, also zu einem Zeitpunkte erkrankt, zu welchem die Säuglinge im allgemeinen bereits abgestillt sind oder zum mindesten bereits mit wenigen Ausnahmen reichlich Kuhmilch und Beikost zugefüttert erhalten. Ich selbst möchte hier noch hinzufügen, daß von mehreren Autoren auch noch der 8. und 9. Lebensmonat in den Kulminationspunkt der Erkrankungshäufigkeitskurve einbezogen wird, also ein Zeitpunkt, zu welchem nur mehr wenige Säuglinge noch ganz oder teilweise gestillt werden. Auch den Angaben BURGHARTS ist zu entnehmen, daß Flaschenkinder zweifellos sehr häufig an Invagination erkranken. Wenn aber gleichwohl der entweder noch bestehenden oder vorausgegangenen Ernährung mit Muttermilch bei der Entstehung der Invaginationen, wie dies eine große Zahl diesbezüglicher anamnestischer Angaben anzudeuten scheint, eine gewisse Bedeutung zukommen sollte, so wäre dies entweder dadurch möglich, daß sich die Muttermilch in diesem Falle sonderbarerweise nicht nur nicht wie im allgemeinen sonst als Prophylaktikum gegenüber der Entstehung von Ernährungsstörungen und Darmkrankheiten des Säuglingsalters erweist, sondern sogar die Entstehung von Invaginationen bis zu einem gewissen Grade tatsächlich verursacht oder begünstigt oder dadurch, daß unter dem Einfluß der Muttermilchernährung jener anscheinend gute Ernährungszustand und jene Habitusform „große, kräftige und wohlgenährte Kinder" (KOCK und OERUM)

leichter zustande kommt, welche nach der Angabe der meisten Autoren zum Auftreten der Invaginationen disponiert. Im Gegensatz zu allen anderen Autoren haben (nach der Angabe von KOCK und OERUM) POWER und KNAGG „besonders kränkliche und grazile Kinder erkranken" gesehen.

Wenn wir aus allen diesen vielfach miteinander scheinbar in Widerspruch stehenden Angaben eine zusammenfassende Schlußfolgerung ziehen, so können wir feststellen, daß die Invaginationen sich in einer großen Zahl von Fällen an vorausgehende Magendarmstörungen anschließen, andererseits aber auch aus anscheinend vollster Gesundheit heraus auftreten, daß sie im Gegensatz zu der Mehrzahl der sonstigen Ernährungsstörungen des Säuglingsalters nicht nur Flaschen-, sondern auffallend häufig auch Brustkinder befallen, wobei mit Vorliebe große, kräftige, anscheinend gut genährte Kinder erkranken; viel seltener wird die Krankheit bei schlecht genährten Kindern beobachtet.

Die, wie wir gesehen haben, in der Literatur häufig sich findende Angabe, daß Brustkinder häufig an Spasmophilie erkranken, scheint zunächst mit der Annahme einer spasmophilen Genese der Invaginationen in einem gewissen Widerspruch zu stehen. Denn vielfach wird angenommen, daß „Brustmilch den sichersten Schutz gegen Spasmophilie gewährt" (STOELTZNER [auch FINKELSTEIN]). Daß dem nicht so ist, beweisen unter anderem auch der Fall der älteren Schwester unseres an Invagination erkrankten Kindes, welches trotz 11 Monate hindurch fortgesetzter Brusternährung eine lebensgefährlich schwere Tetanie aufwies, sowie die früher angeführten 2 Fälle von GROSSMANN. In der Literatur findet sich auch sonst eine ganze Reihe von Angaben darüber, daß auch Brustkinder an Tetanie erkrankt sind (POTPETSCHNIGG [4 Fälle seines Materials], REYHER, POHL [3 Fälle] u. a.) Auch ESCHERICH, FISCHL, KASSOWITZ, HOCHSINGER, ASCHENHEIM betonen, daß Brustkinder gar nicht selten an Tetanie erkranken. Bis zu einem gewissen Grade dürfte das geringere Befallensein von Brustkindern von Tetanie damit in Zusammenhang stehen, daß, wie schon ESCHERICH hervorgehoben hat, „das Hauptkontingent der Tetanie Kinder über 6 Monate betrifft, die im Durchschnitt nicht mehr gestillt werden". In der Tat lehren auch die Beobachtungen ROSENSTERNS an Frühgeborenen und Debilen, welche in besonderem Ausmaße die Neigung zu relativ frühzeitiger Erkrankung an Tetanie besitzen und in der Mehrzahl hieran noch an der Mutterbrust erkranken, daß die Frauenmilch keineswegs einen vollkommenen Schutz gegen Tetanie gewährt, wenn es auch richtig ist, daß die Tetanie bei den zur Tetanie Disponierten unter Brustmilchernährung weniger leicht ausbricht als bei künstlicher Ernährung. Schon KASSOWITZ, ESCHERICH, FINKELSTEIN, THIEMICH u. a. haben die große Bedeutung des durch Vererbung gegebenen endogenen Faktors betont. Da ESCHERICH nicht nur 60% der künstlich, sondern auch 40% der natürlich ernährten Säuglinge, PIRQUET in einem anderen Jahre 55% der künstlich, 28% der natürlich ernährten Kinder übererregbar fand, unterliegt es keinem Zweifel, daß auch ein großer Teil der Brustkinder spasmophil veranlagt ist und daß es nur von der Stärke ihrer Veranlagung abhängt, ob die Spasmophilie bei ihnen auch bei Brusternährung zum Ausbruch kommt oder nicht. Bei sehr starker Veranlagung, wie dies z. B. sicherlich für die ältere Schwester unseres Falles zutrifft, wird die Spasmophilie offenbar gelegentlich auch bei Brusternährung während der kritischen Altersperiode manifest werden, bei mäßiger oder nur geringer Veranlagung wohl weniger häufig bei Brust- als vor allem bei

künstlicher Ernährung. Von diesem Gesichtspunkte aus werden wir also in der Tatsache, daß Brustkinder verhältnismäßig häufig an Invagination erkranken, keinen Widerspruch gegenüber der von uns ausgesprochenen Vermutung erblicken, daß zwischen Invagination und Spasmophilie gewisse Zusammenhänge bestehen, zumal genauere prozentuale Feststellungen über das Verhältnis zwischen Brust- und Flaschenkindern bei den Invaginationen bisher nicht vorliegen. Was die Angabe betrifft, daß namentlich große, kräftige und anscheinend gut ernährte Kinder an Invagination erkranken, so stimmt dies gleichfalls mit den Befunden überein, welche bei Tetanie erhoben werden: Nach ESCHERICH könnte man viele der Tetaniekinder „wegen ihrer runden Formen des Gesichtes mit den fettgepolsterten Wangen und lebhaft blitzenden Augen als Musterexemplare einer wohlgelungenen Ernährung bezeichnen. Bei näherer Betrachtung fällt jedoch eine gewisse Blässe und Durchsichtigkeit der Haut, eine auffallend schlaffe, schlotternde Konsistenz des Fettpolsters und deutliche Zeichen einer frischen floriden Rachitis... auf". Ganz ähnlich äußerten sich FISCHL, FEER, FINKELSTEIN. Wir führen hier noch die Bemerkung GYÖRGYS: „Bei gut genährten, meist sogar überfütterten, fetten, pastösen Kindern... und ohne Magendarmsymptome tritt die Tetanie aus scheinbar völliger Gesundheit plötzlich in Gestalt intermittierender eklamptischer und laryngospastischer Anfälle in Erscheinung", aus dem Grunde an, weil genau dasselbe, „wie ein Blitz aus heiterem Himmel", wie wir gesehen haben, gelegentlich auch für das Auftreten von Invaginationen zutrifft.

Ein weiterer sehr auffallender Parallelismus zwischen Invagination und Tetanie besteht darin, daß Invaginationen ganz ähnlich wie die Tetanie nicht nur in gewissen Jahren analog den „Tetaniejahren" (ESCHERICH, ASCHENHEIM), sondern gelegentlich an denselben oder rasch aufeinanderfolgenden Tagen gehäuft auftreten, eine Erscheinung, die DE RUDDER im allgemeinen mit dem Terminus technicus „Gruppenbildung" belegt hat und als namentlich den Saisonkrankheiten zukommende Meteorotropie auffaßt. Dabei nimmt er keineswegs an, daß der Charakter einer Krankheit als Saisonkrankheit etwa durch der jeweiligen Jahreszeit selbst innewohnende meteorologische Momente, sondern durch andere Ursachen zustande kommt und daß die Meteorotropie nur eine den Saisonkrankheiten häufig zukommende sekundäre Eigenschaft ist. Ich führe zunächst an, daß schon HIRSCHSPRUNG geschrieben hat: „Zu Zeiten haben sich die Fälle gruppiert, man möchte sagen mit fast epidemischer Häufigkeit." CLUBBE beobachtete im Jahre 1986 eine Serie von Invaginationen in folgender Reihenfolge: 6., 9., 15. September, 31. Oktober, 5., 9. November. EICHHORN, der im ganzen nur über 11 im Laufe von 10 Jahren an der chirurgischen Klinik in Jena operierte Fälle berichten konnte, sah 3 derselben in einem einzigen Monat (Mai), FROMME (Göttingen) berichtete über 5 im Jahre 1909 innerhalb 7 Monaten und 4 im Jahre 1910 innerhalb 4 Monaten beobachtete Fälle dieser in Deutschland im allgemeinen außerordentlich seltenen Erkrankung. BITTNER (Brünn) hat innerhalb „fast 4 Wochen" (April 1926) 4 Fälle operiert. HANSEN (Kopenhagen) berichtet über 3 Fälle, „die merkwürdigerweise nacheinander zur Beobachtung kamen und typische Beispiele von Kombinationen einer Invaginatio ileaca mit einer Invaginatio ileocolica" (wie unser Fall) waren, LOTSCH (Berlin) hat einmal 2 Fälle an demselben Tage (13. 2. 1908), 2 andere an 2 nur durch einen Tag getrennten Tagen (3. und 5. 12. 1912) operiert. RUFF

teilt mit, daß er „die erste Invagination, die er in der Praxis diagnostizierte" vor allem deshalb erkannte, „weil ein merkwürdiger Zufall es mit sich gebracht hatte, daß er am Vormittag dieses Tages zufälligerweise an einer chirurgischen Abteilung der Operation einer Invagination, der ersten, die er am offenen Bauche sah, beigewohnt hatte".

7. Die jahreszeitliche Invaginationshäufigkeit. Mit Rücksicht auf die schon bisher als nicht unstichhältig sich erweisende Annahme einer zwischen Invagination und Tetanie bestehenden Wechselbeziehung war nun auch zu untersuchen, ob das Auftreten der Invagination vielleicht denselben oder ähnlichen jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, wie dies bekanntermaßen für die Tetanie von einer ganzen Reihe von Autoren festgestellt wurde. Im Begriffe, mir aus der Literatur eine möglichst große Zahl von Zeitdaten von Invaginationen zusammenzustellen, stieß ich zu meiner angenehmen Überraschung in der englischen Literatur auf 2 sorgfältige, an großem Material ausgearbeitete Darstellungen des jahreszeitlichen Verlaufes der Invaginationshäufigkeit. Die nebenstehend dargestellte Kurve, welche nach einer im Lancet 1908, Bd. 1 in einer Arbeit FITZWILLIAMS abgebildeten, jedoch zwei Zeichnungsirrtümer aufweisenden Kurve richtiggestellt wurde, versinnbildlicht die „saisonmäßigen Einflüsse bei der Intussuszeption auf Grund von 453 Fällen, welche nicht älter als 12 Monate gewesen sind". Der Autor gibt hierzu folgende, hier gekürzt wiedergegebene Erläuterung: „Der saisonmäßige Einfluß ist bei dieser Krankheit ganz ausgesprochen und von größerem Interesse als man erwarten möchte"... „Die Kurve zeigt ein Fallen während der ersten 2 Monate des Jahres und dann einen plötzlichen Anstieg im März, in welchem die Zahl der Fälle ein Maximum erreicht; vom April bis September ist der Abfall allmählich und anhaltend. Oktober und November zeigen schon wieder einen leichten Anstieg und im Dezember erhebt sich der Kurvengipfel zu ähnlicher Höhe wie im März. Die am meisten bemerkenswerte Tatsache ist der Umstand, daß während des Sommers und im Frühherbst, zu welcher Zeit die übrigen Darmstörungen der Kinder überwuchern, ein ständiges Fallen der Zahl der Invaginationen statthat." FITZWILLIAMS glaubt, die bei seinem Material im Dezember und März regelmäßig zu beobachtenden Kurvengipfel mit den während der Weihnachts- und Osterzeit üblichen „diätetischen Ausschreitungen" in Zusammenhang bringen zu dürfen, beachtet aber nicht, daß seine Kurve bereits im 2. Drittel des November stetig steil bis zur Mitte des Dezember ansteigt.

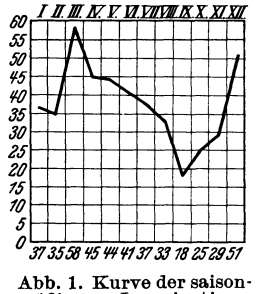


Abb. 1. Kurve der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit. FITZWILLIAMS: Lancet 1908, Fig. 10. (453 Fälle, ausschließlich das 1. Lebensjahr betreffend.) (Zwei Zeichnungsirrtümer der Originalkurve sind hier richtiggestellt.)

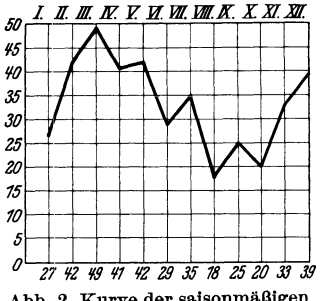


Abb. 2. Kurve der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit, konstruiert nach Fig. 44 von PERRIN und LINDSAY (400 Fälle im Alter bis zu 14 Jahren, darunter 279 des 1. Lebensjahres).

Die 2. obenstehende Kurve ist nach einer gleichfalls das saisonmäßige Auftreten der Invaginationen versinnbildlichenden Kurve konstruiert, welche sich in einer monographischen Studie von PERRIN und LINDSAY findet, der 400 das

Tabelle 1.

Monate	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
HIRSCHSPRUNG	8	10	8	11	11	7	13	6	3	4	2	8
WIDERHOFER				1								
PILZ									1			
MONTI											1	
WEINLECHNER										1		1
RYDIGIER		1	1		5	6	1		2	2	1	1
BRAUN	1		3	3		1			1		1	3
FROMME	1	1	1	2	2	2	4	1	1	1		
MATTI	1			1		2						1
BAUR			1		3		2				1	
KREDEL	2		3		1		1		1		2	2
ALÁPY	2	3	2	1	2	3	1	1		3	3	
BITTNER				4								
EICHHORN					3							
BRÜNZEL				1								
HÄBERLIN						1						
KLEMM							1					
ISRAEL				2								
RIEDEL								1				
E. MÜLLER				1								
FALTA u. KAHN		1										
HAASLER							1					
LORENZ										1		1
HANSEN				1	1							
JEHLE[1]				1	1							
KIRSCH											1	
WOLHGEMUT							1					
LOTSCH	1	2	1	2	1	2	1	1	2			2
TOEPPLITZ					1							
BÖNNING											1	
BECKER					1		1		1	1		
BERGMANN			1									
Jäger						1						
BUSCH				1								
STAGE	1											
ROSENBACH										1		
LUDLOFF			1									
JACCHIA											1	
MELCHIOR							1				2	
PLENZ						1						
LAVESSON	1	1	2	2	1	1	3	2	2	1	3	4
RUFF			1	3	1	4	4	2		3	4	1
MANDACH	1											
Summe 293	19	19	25	37	34	31	35	14	14	17	23	24

gesamte Kindesalter umfassende selbstbeobachtete Fälle zugrunde liegen. Die Autoren geben zu ihrer Kurve folgende Erläuterung: „Die Kurve zeigt ein Maximum in den Monaten April und Jänner"... „Die Tatsache liegt auf der Hand, daß 60% der Fälle sich in den ersten 6 Monaten des Jahres ereigneten. Die Frühjahrsmonate März, April, Mai lieferten 132 Fälle, während die Herbstmonate September, Oktober, November und der erste Wintermonat bloß 63 Fälle

[1] Mündliche Mitteilung.

lieferten. Die Kurve zeigt 2 Anstiege, nämlich im Frühjahr und im Herbst und 2 Höhepunkte, im April und um Weihnachten und Neujahr herum. Es besteht keine Beziehung zwischen Saisondiarrhöe und Intussuszeption. Im Jahre 1911 bestand eine heftige Epidemie von „Seasonal diarrhoea"; dennoch wurden im Monate September, in welchem die Epidemie ihren Höhepunkt erreichte, keine Fälle von Intussuszeption in das Spital eingeliefert."

Zum Überfluß habe ich selbst noch die untenstehende 3. Kurve konstruiert, welche sich auf Grund des saisonmäßigen Auftretens von 293 das ganze Kindesalter umfassenden Fällen ergibt, die, wie die Übersichtstabelle (S. 252) zeigt, in der Literatur aus Dänemark, Schweden, Deutschland, Österreich und anderen Ländern Mitteleuropas mitgeteilt worden sind. In diese Zusammenstellung habe ich nur die Fälle Obadaleks aus dem Grunde nicht aufgenommen, weil unter seinem Material in „einer gegenüber anderen Statistiken recht hohen Anzahl angeborene oder entzündliche Veränderungen an den an der Invagination beteiligten Darmpartien oder in deren nächster Nachbarschaft aufgefunden worden sind". Während die ersten 2 Kurven die in einem ziemlich genau umgrenzten Gebiete (London) bestehenden saisonmäßigen Verhältnisse darstellen, entspricht die von mir entworfene 3. Kurve einem von einer großen Zahl von Autoren in den verschiedensten Gegenden Nord- und Mitteleuropas beobachteten, in Hinsicht auf Abstammung, soziale und dementsprechende Ernährungsverhältnisse und nationale Ernährungsgewohnheiten überaus bunt zusammengewürfelten Material. Unter den 3 Kurven möchte ich von vorneherein derjenigen von Fitzwilliams deshalb die größte Bedeutung für die richtige Darstellung der reinen, d. h. von anatomischen Ursachen gänzlich unabhängigen Invaginationen beimessen, weil sie einem lediglich aus Säuglingen bestehenden Material zugrunde liegt, während an demjenigen der anderen 2 Kurven auch eine verschieden große Zahl von älteren Kindern beteiligt ist, wobei gelegentlich, wie dies ja z. B. Obadalek hinsichtlich seines Materials hervorhebt, auch anatomische Ursachen der verschiedensten Art mitspielen oder auch chronische oder wenigstens nicht ganz akute Invaginationen mit inbegriffen sind. Immerhin stimmen alle 3 Kurven darin miteinander überein, daß sie *alle einen gegen das Frühjahr allmählich ansteigenden Hauptgipfel und ein Tief im August, September, Oktober und* (nur auf den ersten 2 Kurven ersichtlich) *in der ersten Novemberhälfte erkennen lassen, während in der 2. Hälfte des November und im Dezember wieder ein* je nach der Größe des Materiales mehr oder weniger *steiler Anstieg* zustande kommt. Auch auf meiner Kurve findet sich eine Andeutung jener von Fitzwilliams hervorgobenen Erscheinung, daß dem im Dezember zu verzeichnenden Ansteigen der Kurve ein Fallen derselben im Januar und Februar folgt, welches erst im März und April vom Anstieg zum eigentlichen Hauptgipfel gefolgt ist. Die Kurve 3 unterscheidet sich nur darin von den ersten beiden Kurven, daß bei ihr nicht wie bei diesen ein allmählicher Abfall vom Hauptgipfel zu dem im August gelegenen Tiefpunkte erfolgt, sondern daß sich die Kurve auch im Mai, Juni und Juli nahezu auf derselben Höhe wie im

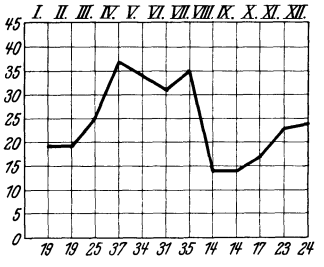


Abb. 3. Kurve der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit, konstruiert von Kirsch auf Grund der Zusammenstellung von 293 in der Literatur sich findenden, das ganze Kindesalter umfassenden Fällen skandinavischer, deutscher und mitteleuropäischer Autoren.

Tabelle 2.

Monate	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
ESCHERICH . . .	29	51	59	43	10	7	0	1	4	2	21	16
GANGHOFNER . .	4	8	6	17	8	1	0	0	0	1	0	1
BLÜHDORN . . .	35	45	29	25	10	4	3	9	8	10	18	37
GÖPPERT	40	31	33	14	13	7	6	5	9	10	22	28
LEDERER	7	11	8	3	7	4	1	1	1	4	7	4
FEER	19	15	24	21	19	5	2	5	0	5	5	7
POHL	11	16	20	15	8	3	4	2	3	7	6	11
	145	177	179	138	75	31	16	23	25	39	79	104

April erhält, eine Erscheinung, die möglicherweise mit der Kleinheit des dieser Kurve zugrunde liegenden Materiales, vielleicht auch mit der Verteilung desselben auf besonders große Zeiträume (z. B. bei HIRSCHSPRUNG von 1871—1904), in welchen unter Umständen zu verschiedenen Zeiten ganz besondere Verhältnisse mitspielen mochten, zu erklären ist. Unter allen Umständen liefern alle 3 Kurven denen ein Material von zusammen 1145 Fällen von Invaginationen zugrunde liegt, die in zwischen dem 45.—60. Breitegrad gelegenen Ländern Europas beobachtet worden sind, den untrüglichen Beweis, daß nicht nur die Zahl der Invaginationen, sondern die Intensität der dieselben auslösenden Schädlichkeit selbst, welcher die disponierten Individuen in ihrer kritischen Altersperiode zum Opfer fallen, gesetzmäßigen Saisonschwankungen unterliegt. Dabei ist anzunehmen, daß zur Zeit des Gipfelpunktes der Schädlichkeit, im März und April, nicht nur gerade die höchstgradig, sondern vermutlich auch die in etwas geringerem Grade Disponierten erkranken, während, je tiefer sich die Kurve im absteigenden Teile derselben senkt, was offenbar dem durchschnittlichen allmählichen Abflauen der Schädlichkeit entspricht, eine um so stärkere endogene Krankheitsveranlagung im allgemeinen anzunehmen ist. Die Art des Abfalles der absteigenden Kurve ist also bis zu einem gewissen Grade nicht lediglich der Ausdruck der Intensität der Schädlichkeitsabnahme, sondern auch der zufälligen Zahl der höchst- und höhergradig Disponierten[1]. Es ist klar, daß zur Zeit des Kurventiefpunktes im allgemeinen, d. h. bei wirklich saisongemäßer verhältnismäßig sehr geringer Schädlichkeit, nur ganz besonders hochgradig disponierte Individuen erkranken dürften. Daß es aber solche gibt, dafür liefert die Tatsache, daß sich eine gewisse Zahl von Erkrankungen auch zur Zeit des Kurventiefs ereignet, ziemlich sichere Anhaltspunkte.

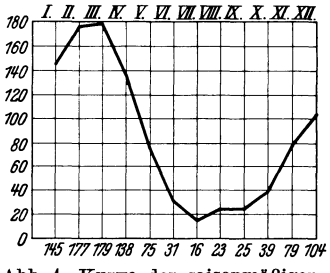


Abb. 4. Kurve der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit.

Wenn wir die im vorhergehenden besprochenen 3 Kurven mit der obenstehenden Kurve der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit vergleichen, welche auf Grund des großen Materiales obenstehender Tabelle 2 konstruiert worden ist, so ergibt sich folgendes: Der Höhepunkt dieser Kurve erscheint im Februar und März, das Tief im Juni, Juli, August, September, Oktober. Auch diese Kurve zeigt bereits im November einen deutlichen Anstieg. Der Abfall beginnt

[1] Hier sei erwähnt, daß ich die Anregung zu dem Begriff der „Disponierten" in diesem Zusammenhange (bei Saisonkrankheiten) der Arbeit DE RUDDERS verdanke.

bereits im April und vollzieht sich ziemlich steil bis zum Juni. Es bestehen also zwischen den Kurven der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit und Tetaniehäufigkeit zweifellos deutliche Unterschiede, welche darin gelegen sind, daß nicht nur der Gipfelpunkt der letzteren schon um einen Monat früher, sondern auch das Tief um 2 Monate früher erscheint und demgemäß um diese Monate (Juni, Juli) verlängert erscheint. Wenn wir aber in Betracht ziehen, daß MORO bei seinem Material „typische Märzgipfel" beobachtet hat und auch angibt, daß der Tetaniegipfel gelegentlich, nach rechts verschoben, im April und Mai erscheinen kann, daß er andererseits auch „zeitlich verfrühte Tetanieschübe" beobachtet hat, wobei der Kurvengipfel im Januar erschien, so werden wir wohl nur der Verschiedenheit der Kurvenminima größere Bedeutung beilegen. Aber auch dieser Unterschied scheint nicht durchgreifend zu sein, wie zuverlässige Beobachtungen BAGINSKYs beweisen, der eine Reihe von Tetaniefällen bei Säuglingen beschreibt, deren „überwiegende Zahl sich in den Sommermonaten Juni, Juli, August ereignete". Dazu kommt noch folgende Erwägung: Bei der in unserer Kurve zum Ausdruck kommenden Darstellung der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit erscheinen die verschiedenen Formen der Spasmophilie, die Tetanie, der Laryngospasmus, die Eklampsie, die Bronchotetanie, nicht voneinander gesondert. Unseres Wissens existiert überhaupt keine Untersuchung darüber, ob nicht im Auftreten der verschiedenen Spasmophilieformen jahreszeitliche Unterschiede bestehen. Dies wäre immerhin möglich und so wäre es auch denkbar, daß die Invagination, trotzdem sie möglicherweise eine Abart der Spasmophiliereaktionen ist, sich dennoch in ihrem jahreszeitlichen Auftreten nicht an den Durchschnitt des jahreszeitlichen Auftretens der Summe der übrigen Manifestationsarten hält. Dazu kommt noch, daß Laryngospasmus, Tetanie, Eklampsie Manifestationsarten sind, die, wenn sie auch nur in rudimentärer Form auftreten, dennoch mit Sicherheit von unseren Sinnesorganen wahrgenommen werden können, während hingegen nur die voll ausgebildete Invagination sich durch die Schwere des ihr zugrunde liegenden Krankheitsbildes unserer Wahrnehmung aufdrängt, während die leichteren Vorstadien derselben oder die sich spontan rückbildenden Formen sowie wahrscheinlich die Mehrzahl der gastroenteralen spasmodischen Tetanieformen überhaupt unserer Wahrnehmung entgehen. Wir können demnach feststellen, daß *die Kurve des saisonmäßigen Auftretens der Spasmophilie sich zwar in gewissen Punkten von derjenigen der jahreszeitlichen Tetaniehäufigkeit unterscheidet, daß hierin aber dennoch keineswegs sichere Anhaltspunkte für eine verschiedenartige Ätiologie beider zu erblicken sind.*

8. Neuartige Erklärung des Frühjahrsgipfels der Tetanie, analoge Erklärung der jahreszeitlichen Schwankungen der Invaginationshäufigkeit, die Avitaminosenatur der Tetanie und der Invagination. Es entsteht nun die Frage, wie ist die Tatsache des saisonmäßigen Auftretens der Invaginationen zu erklären? Da liegt es nun nahe, den Versuch zu machen, die bisher für das Zustandekommen des Tetaniegipfels gegebene Erklärung auch zur Erklärung der Invaginationen heranzuziehen. Diese geht von der derzeit allgemein anerkannten Annahme aus, daß die Tetanie durch eine primäre Funktionsstörung der Parathyreoidea hervorgerufen sei und bringt die saisonmäßigen Schwankungen der Spasmophilie mit primären saisonmäßigen Schwankungen der Parathyreoideafunktion in

Zusammenhang. Von diesem Gesichtspunkte aus bringt MORO den „Frühjahrsgipfel der Tetanie" mit der im Bereiche der innersekretorischen Organe sich geltend machenden „hormonalen Frühjahrskrise" („der Frühling ist die Zeit der inneren Sekretion") in Beziehung und betont in diesem Zusammenhang, daß das „biologische Frühjahr" bereits zur Zeit des Kalenderwinters von dem Augenblick an einsetzt, da die Tage länger zu werden beginnen. Mir ist schon immer die Tatsache als eine Schwäche dieser Hypothese erschienen, daß es sich bei dem saisonmäßigen Ansteigen der Tetaniemorbidität ja unmöglich um ein „Erwachen" der inneren Sekretion der Parathyreoidea, sondern im Gegenteil um eine zur Zeit des Erscheinens des „biologischen Frühjahres" einsetzende Unterfunktion derselben handeln müßte. Im Hinblicke auf diese ist die Herstellung einer *direkten* Beziehung zwischen Tetaniegipfel und „Erwachen der inneren Sekretionen" unter allen Umständen nicht gerechtfertigt. Man könnte nun allenfalls noch die frühlingsmäßige Unterfunktion der Parathyreoidea im Hinblicke auf das Gesetz von der Korrelation der endokrinen Organe untereinander mit dem frühlingsmäßigen Erwachen der inneren Sekretion anderer antagonistischer innersekretorischer Organe in Zusammenhang bringen. Wenn man aber die Kurve der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit genauer betrachtet, so erkennt man, daß, das „biologische Frühjahr" eigentlich von vorneherein als Saisonfaktor für die Tetaniehäufigkeit deshalb nicht in Betracht kommt, weil der Anstieg derselben in deutlichster Weise bereits Anfang November (vielleicht sogar schon im Oktober) beginnt und bereits zu Anfang Dezember, eine ansehnliche Höhe erreicht, mithin vom „biologischen Frühjahr" gänzlich unabhängig ist. Wir müssen uns also nicht nur für die Tetanie, sondern auch für die Invaginationen, die ja gleichfalls bereits im November und Dezember einen deutlichen Frequenzanstieg zeigen, um eine ganz andere Erklärung umsehen, als bisher gegeben worden ist. Da liegen nun Erklärungen nahe, welche zwar bisher sonderbarerweise noch niemals zur Erklärung des Wintergipfels der Tetanie, wohl aber anderer Erkrankungen herangezogen worden sind, welche gleichfalls gerade im Säuglingsalter eine ganz hervorragende Rolle spielen; es sind dies die Avitaminosen. Es ist eine in ihrer großen Bedeutung für die allgemeine Hygiene immer mehr und mehr gewürdigte Tatsache, daß eine ganze Reihe von Avitaminosen, die Keratomalacie, die Rachitis, der Säuglingsskorbut — ich möchte auch die Erythrodermia desquamativa LEINER als unzweifelhafte Avitaminose hierher rechnen — im allgemeinen im Winter in gehäufter Weise auftritt und daß der Häufigkeitshöhepunkt dieser Erkrankungen mit dem Frühjahrsbeginn zusammenfällt. Bezüglich des Skorbuts und der Erythrodermia desquamativa kann ich nicht auf Kurven, sondern nur auf deutliche Literaturangaben verweisen. Hinsichtlich des Skorbuts auf FÜRST, HEUBNER (zit. bei GYÖRGY), FRANK, KLEINSCHMIDT (zit. bei REYHER, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 77), MÖLLER und HIRSCHSPRUNG, W. FREUND, WIMBERGER, L. F. MEYER und NASSAU (zit. bei W. FREUND), hinsichtlich der Erythrodermie auf E. NOBEL. Die Rachitis möchte ich hier deshalb aus dem Spiele lassen, weil eine ganze Reihe von Autoren behauptet, daß für den Wintergipfel derselben nicht so sehr der Mangel an D-Vitamin selbst als die während des Winters beim disponierten Individuum unter dem Einflusse des relativen Lichtmangels herabgesetzte Fähigkeit aus dem in der Haut befindlichen Provitamin das eigentliche D-Vitamin zu bilden, anzuschuldigen ist. Hingegen zeigt die umstehend abgebildete

schematische Darstellung der Ergebnisse der von BLEGVAD durchgeführten statistischen Bearbeitung von 434 in Dänemark beobachteten Xerophthalmiefällen eine geradezu getreue jahreszeitliche Übereinstimmung mit unserer Tetaniekurve. Was wir früher hinsichtlich einer nicht vollkommenen Übereinstimmung dieser mit der Kurve der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit feststellten, gilt demzufolge auch für den Vergleich der letzteren mit der Kurve der jahreszeitlichen Xerophthalmiehäufigkeit. Dennoch besteht zwischen allen 3 Kurven eine unverkennbare innere Verwandtschaft darin, daß sie alle einen Frühjahrsgipfel, ein Sommerminimum und einen im Spätherbst beginnenden Anstieg zeigen. Da nun die Xerophthalmie eine Avitaminose ist, welche in kaum mehr anzuzweifelnder Weise mit der während des Winters unter dem Einflusse der Trockenfütterung allmählich sich steigernden Verarmung der Milch an fettlöslichem A-Vitamin in Zusammenhang steht (GRALKA), wobei sich Licht*mangel*einflüsse auf den Ausbruch der Erkrankung vollkommen ausschließen lassen, so stehen wir der höchst bedeutsamen Tatsache gegenüber, auf die sonderbarerweise bisher noch niemals hingewiesen wurde, *daß die Kurve der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit mit derjenigen einer unzweifelhaften Avitaminose geradezu identisch ist und daß auch die Kurve der jahreszeitlichen Invaginationshäufigkeit die größte Ähnlichkeit mit dem charakteristischen jahreszeitlichen Kurvenverlauf avitaminotischer Zustände aufweist.* Wir sind weit davon entfernt, aus der Identität der Tetanie- mit der Xerophthalmiekurve etwa auf eine Verwandtschaft zwischen Tetanie und Xerophthalmie schließen zu wollen, obwohl Beobachtungen vorliegen, „daß Kinder, welche die Keratomalacie glücklich überwunden hatten, später an akuten Erscheinungen der spasmophilen Diathese (Laryngospasmus, allgemeine Krämpfe) zugrunde gingen" (GRALKA, STOLTE, zit. bei GRALKA). Wir werden später noch auf die vermutlichen Ursachen dieser Zusammenhänge zu sprechen kommen. Hier kommt es uns nur darauf an, zu zeigen, daß die Ähnlichkeit im saisonmäßigen Auftreten der Keratomalacie, der Tetanie und der Invaginationen uns darauf hinweist, für letztere beiden Zustände in gleicher Weise in ätiologischer Hinsicht eine A- bzw. Hypovitaminose als Ursache in Betracht zu ziehen, wie eine solche für die Keratomalacie feststeht.

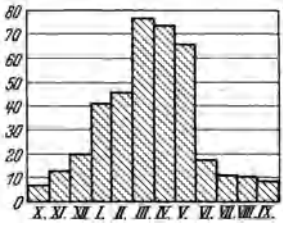


Abb. 5. Große dänische Statistik (BLEGVAD) von 434 Xerophthalmie-(Keratomalacie-) Fällen. (Nach GYÖRGY, S. 176).

9. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes bei Tetanie und Invagination im Avitaminose-Charakter beider Krankheitszustände begründet. Wir wollen uns im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehend mit der Begründung der Avitaminosenatur des gesamten, außerordentlich vielgestaltigen Symptomenkomplexes der Spasmophilie (des „spasmogenen Nährschadens") befassen, auf welche bereits REYHER mit bewundernswertem klinischen Scharfblick hingewiesen hat, ohne die ihm gebührende Anerkennung zu finden, sondern hier nur auf jene Umstände hinweisen, welche uns in gleicher Weise für die Avitaminosenatur der Tetanie als der Invaginationen zu sprechen scheinen.

Da ist es zunächst *die überwiegende Beteiligung des männlichen Geschlechtes, welcher wir durchwegs bei allen Avitaminosen und den diesen „verwandten*

Zuständen" begegnen[1], bei der Xerophthalmie (BIRNBACHER, BLEGVAD) ebensowohl wie beim Skorbut (OSSINOWSKY, zit. bei WIMBERGER, WIMBERGER), bei Rachitis (PRIESTLEY, zit. nach LEDERER), bei der Spätrachitis der Adoleszenten (FROMME), bei der Beriberi (SCHEUBE, EIJKMAN, YAMAGIVA, HIROTA, SHIMAZONO), bei der Erythrodermie (WITTMANN), bei der exsudativen Diathese (STRANSKY und WEBER), bei der Ödemkrankheit (A. SCHIFF) und bei der erst seit jüngster Zeit (1934) deutlich als Avitaminose erkennbaren Pachymeningosis hydrohaemorrhagica interna (LIEBENAM [2]).

Der Wiener Ophthalmologe TH. BIRNBACHER hat für die Tatsache, daß sich bei der Mangelhemeralopie, jener Form der A-Vitaminose, welche sich bei älteren Kindern und Erwachsenen entwickelt, das männliche Geschlecht in wesentlich höherem Prozentsatz beteiligt erweist als das weibliche, folgende Erklärung gegeben: „Die Fortpflanzung ist bei der Frau mit noch viel größeren Vitaminausgaben verbunden als beim Manne; denn abgesehen von der Bildung und Reifung der Keimzelle erfordert die Entwicklung und Ernährung des wachsenden Embryos in der Schwangerschaft sehr große Vitaminmengen; ferner fällt auch noch während der Stillperiode die gesamte Ernährung des Säuglings der mütterlichen Ernährung und dem mütterlichen Stoffwechsel zur Last. Es bedarf also eines besonders gut fundierten Vitaminhaushaltes und reichlicher Reserven, um bei derartiger Belastung das Vitamingleichgewicht nicht zu erschüttern... Die Hemeralopiestatistik beweist nun, daß der Vitaminhaushalt beim Weibe viel größere Belastung verträgt, daß er physiologischerweise viel widerstandsfähiger und unempfindlicher ist als beim Mann"... „Teleologisch

[1] Es ist übrigens bemerkenswert, daß diese Bevorzugung des männlichen Geschlechtes auch bei anderen Krankheiten, bei deren Auftreten wahrscheinlich hypovitaminotische Einflüsse (dysergische Momente) eine wichtige Rolle spielen, z. B. bei der Diphtherie (DE RUDDER) sowie bei der Poliomyelitis (ZAPPERT) beobachtet wird. Ich habe auf Grund der von DE RUDDER an 1069 Croupfällen der Münchener Universitätsklinik errechneten monatlichen Prozentsätze eine Kurve der saisonmäßigen Crouphäufigkeit konstruiert; *diesselbe ist mit unserer Tetaniekurve nahezu identisch! Ich glaube voraussagen zu dürfen, daß sich auf Grund dieser Feststellung für die Zukunft wichtige Gesichtspunkte für die Bekämpfung bzw. Prophylaxe dieser furchtbaren Seuche ergeben werden.*

[2] Die Verfasserin weicht zwar selbst der entschiedenen Kennzeichnung dieser Krankheit als Avitaminose aus und bezeichnet dieselbe im Sinne ihres Chefs Herrn Prof. BESSAUS als eine durch eine Ernährungsschädlichkeit hervorgerufene „Mesenchymose, in demselben Sinne, in welchem z. B. auch die Rachitis und die MÖLLER-BARLOWsche Krankheit als solche aufzufassen sei; dennoch beweist eben die Tatsache, daß eine Ernährungsschädlichkeit (das Nichtvorhandensein des von BESSAU und LIEBENAM vermuteten „Antipachymeningosis"-Faktors) beim Zustandekommen der Krankheit eine ausschlaggebende Rolle spielt, das überwiegende Befallensein des männlichen Geschlechtes, der Charakter der Krankheit als einer ausgesprochenen Säuglingskrankheit mit dem Häufigkeitsgipfel im 3. Trimenon, die für Avitaminosen typische jahreszeitliche Kurve, daß die Krankheit den Avitaminosen und den „diesen verwandten Krankheitszuständen" zuzurechnen ist. Die Bezeichnung „Mesenchymose" kann uns allenfalls eine Vorstellung über die Art der pathologisch-anatomischen Reaktion des Organismus bei derartigen Schädigungen geben, trägt aber in keiner Weise, wie etwa die Bezeichnung der Krankheit als einer Avitaminose, dem ätiologischen Faktor Rechnung. Aber auch in Hinsicht auf den pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt möchte ich die Bezeichnung „Mesenchymosen" für einige den Avitaminosen zugehörige Krankheitsbilder als nicht sehr glücklich gewählt betrachten, weil z. B.bei der Rachitis und dem Säuglingsskorbut auch sehr bedeutungsvolle ektodermale Veränderungen festzustellen sind, hievon abgesehen aber sowohl bei diesen Krankheiten als auch der Pachymeningosis haemorrhagica interna selbst sich auch die gesamten Körpergewebe im Sinne der Dysergie (ABELS), einer sicherlich omnicellulären Erscheinung, affiziert erweisen.

gesprochen erscheint uns die Vitaminbilanz bei der Frau im Sinne der Fortpflanzung besonders geschützt..."

10. Bevorzugung großer, kräftiger und scheinbar gut genährter Individuen bei allen Avitaminosen. Es ist nun ganz augenscheinlich, daß weibliche Individuen nicht erst, wie dies BIRNBACHER nachgewiesen hat, im geschlechtsreifen Alter sich gegenüber einer gesteigerten Belastung ihres Vitamingleichgewichtes als verhältnismäßig geschützt erweisen, sondern daß sie diese Eigenschaft schon in der Säuglingszeit aufs deutlichste erkennen lassen, sie daher wahrscheinlich mit auf die Welt bringen. Über den Mechanismus, wie diese geringere Empfindlichkeit des weiblichen Geschlechtes gegenüber relativem Vitaminmangel zustande kommt, finden sich in der Literatur keinerlei Angaben oder Vermutungen. Ich halte es nun für sehr wahrscheinlich, daß dieser Mechanismus mindestens zum Teil durch den ja schon beim Säugling nachweisbaren durchschnittlich geringeren Körper- und Massenwuchs der weiblichen Individuen dargestellt wird. Es ist auffällig, daß in Hinsicht vieler Avitaminosen wie auch der Invaginationen und der Tetanie (FRANKL-HOCHWART) allgemein hervorgehoben wird, daß besonders kräftige, große und anscheinend gut genährte Individuen besonders gefährdet sind. Wir erfahren dies namentlich in Hinsicht der Erkrankungen an Beriberi (SCHEUBE, EIJKMAN, YAMAGIVA: „An den meisten Kakke-Leichen konstatiert man kräftigen Körperbau, große Statur und gute Ernährung), HIROTA (Säuglingsberiberi). Ähnliches wird auch bei der Pellagra (LAVINDER), der Erythrodermie (ELIASBERG: „meist kräftige Säuglinge") behauptet. Auch hinsichtlich der Rachitis wird öfters hervorgehoben, daß insbesondere „überfütterte" (das sind dann aber auch meistens größere, breitwüchsige) Säuglinge besonders leicht rachitisch werden (CZERNY, GYÖRGY). Auch die exsudativ diathetischen Kinder sind bekanntlich durchschnittlich von großem, breitwüchsigem Körperbau. Es leuchtet ein, daß der größere, breitwüchsigere, massigere Körper ebenso wie im allgemeinen überhaupt einen größeren Nahrungs- so auch einen größeren Vitaminbedarf haben muß und daß umgekehrt der durchschnittlich von Haus aus kleinere weibliche Organismus von den zugeführten Vitaminen nicht nur viel leichter seinen Eigenbedarf bestreiten, sondern auch Reservedepots wird anlegen können. In diesem teleologischen Sinne erscheint also die von Natur aus angelegte relative Kleinheit des weiblichen Organismus zweckmäßig begründet.

11. Die Invagination ebenso wie eine Reihe anderer Avitaminosen vorwiegend eine Säuglingskrankheit. Rolle des Wachstums bei dieser Erscheinung. In unserer Annahme, daß wir es bei der Tetanie und Invagination vermutlich mit avitaminotischen Zuständen zu tun haben, werden wir durch die Tatsache bestärkt, daß beide mit einer Reihe von Avitaminosen noch eine Reihe anderer Eigentümlichkeiten gemeinsam haben, das ist vor allem die besondere Anfälligkeit des Säuglingsalters überhaupt sowie diejenige ganz bestimmter Altersperioden desselben. Rachitis, Keratomalacie, Erythrodermie, Pachymeningosis haemorrhagica interna sind ausgesprochene Säuglingskrankheiten; auch gegenüber der Beriberi ist der Säugling besonders empfindlich, Umstände, welche gewiß mit Recht mit dem infolge des besonders starken Wachstumstriebes des Säuglings besonders starken Vitaminbedarf desselben in Zusammenhang gebracht

werden (E. VOGT, E. C. BLOCH). GOLDSCHMIDT, FREISE und FRANK (zit. bei GRALKA) haben bei ihren mit dem Vitamin A angestellten Rattenversuchen festgestellt, daß das Auftreten der Keratomalacie eng an die erste Wachstumsperiode der Tiere gebunden ist; es gelang ihnen nicht, bei Ratten, die unter normalen Entwicklungsbedingungen das Gewicht von 120 g überschritten hatten, Keratomalacie hervorzurufen. Auch MENDEL gelang es nur in einzelnen Fällen, bei älteren Tieren Keratomalacie zu erzeugen. KRÄMER bemerkt hiezu:

„Auf den Menschen übertragen würde das heißen, daß meistens nur jugendliche Individuen in der Zeit der größten relativen Gewichtszunahme an der schweren Form der Xerophthalmie (Keratomalacie) erkranken, ältere an der leichten (Xerose und Mangelhemeralopie)..."

In ganz augenfälliger Weise ist die Rachitis eine Erkrankung der Zeit des stärksten Skeletwachstums. Die meisten der bisher bekannten Vitamine, das A-, B- und C-Vitamin besitzen ja ausgesprochen wachstumsfördernde Eigenschaften, werden also wahrscheinlich beim Wachstum in bestimmten Relationen zu demselben benötigt und verbraucht. In diesem Sinne erscheint es uns vollauf erklärlich, daß gewisse Avitaminosen in erster Linie Mangelkrankheiten der Säuglingsperiode sind und in dieser wiederum sich durchschnittlich in stärkster Weise zur Zeit des stärksten Wachstums, das ist während des ersten Dreivierteljahres äußern. So fällt z. B. auch das Maximum der Skorbuthäufigkeit beim Säugling nach GYÖRGY in den 8.—9., nach WIMBERGER in den 8.—10. Lebensmonat, die größte Keratomalaciehäufigkeit auf den 6. Monat (BLEGVAD), der Häufigkeitshöhepunkt der Pachymeningosis haemorrhagica interna auf den 9. Monat (LIEBENAM). Die Rachitis beginnt gewöhnlich um den 4. Lebensmonat herum in das Stadium der Floridität einzutreten, welches mehrere Monate andauert. Die Erythrodermie zeigt ihre größte Frequenz zwischen der 3. bis 8. Lebenswoche (WITTMANN), die Beriberi im 2. Monat (SHIMAZONO).

12. Die bei den verschiedenen Vitaminen offenbar verschiedenartige Zeitdauer der Erschöpfbarkeit der Vitaminspeicher maßgebend für den bei den verschiedenen Avitaminosen verschiedenartigen Zeitpunkt des Ausbruches derselben. Für die Säuglingsmangelkrankheiten ist es ungemein charakteristisch, daß die Säuglinge in der Regel nicht gleich nach der Geburt von derselben ergriffen werden, sondern daß eine bei den verschiedenen avitaminotischen Zuständen verschieden lange Zeit zwischen der Geburt und dem Ausbruch des Mangelschadens gelegen ist. Der Skorbut erscheint z. B. kaum vor dem 6. Lebensmonat, Rachitis, Tetanie, Invagination durchschnittlich selten vor dem 4. Monat, die Pachymeningosis haemorrhagica interna „zumeist nach dem 4. Monat", Keratomalacie meistens erst im 2. oder 3. Monat (GRALKA), Erythrodermie und Beriberi, die überhaupt in ihrer klinischen Erscheinungsweise, wenn wir von dem für die Erythrodermie charakteristischen Hautausschlag absehen, die größte Ähnlichkeit miteinander besitzen, können bereits mehrwöchige Säuglinge befallen (HIROTA, SHIMAZONO). Diese Tatsache wird damit in Zusammenhang gebracht, daß der Säugling ex utero einen gewissen Vorrat an den verschiedenen Vitaminen mitbringt (E. VOGT), die der Organismus nicht in einheitlich, sondern verschieden rascher Weise aufbraucht. FRANK sagt z. B.:

„Aus der Beobachtung, daß schon wenige Monate alte Säuglinge an Keratomalacie erkranken können, ist zu schließen, daß die Vitamin A-Depots entweder sehr gering sind oder bei dem schnellen Wachstum des Säuglings sich verhältnismäßig rasch erschöpfen. Hierin dürfte die Erklärung der Tatsache zu suchen sein, daß junge Mehlnährschadenkinder

Keratomalacie bekommen, aber keinen Skorbut. Auch ältere Säuglinge erkranken bei A- und C-freier Ernährung in erster Linie an Keratomalacie und erst später an Skorbut. Vielleicht werden die Speicher von Vitamin A schneller aufgezehrt als die von Faktor C, vorausgesetzt, daß die Depots an diesen lebenswichtigen Stoffen gleich sind[1]."

Unter den geschilderten Umständen ist es leicht zu verstehen, daß Kinder je nach der Konstitution und Kondition der Mutter, also je nach der Körpergröße, dem Breitenwuchs, dem Ernährungszustand und den Ernährungsgewohnheiten derselben, der Art ihres Vitaminstoffwechsels, aber auch je nach der individuellen Speicherfähigkeit ihrer eigenen Speicherorgane, mit jeweils durchaus verschiedenen Vitaminreserven ausgestattet zur Welt kommen und dementsprechend auch auf das in ihrer jeweiligen Nahrung (Mutter-, Kuhmilch, Beikost) je nach der Jahreszeit, der Provenienz und auch der Zubereitung derselben durchaus verschieden große Vitaminangebot je nach ihrem individuellen (konstitutionellen) Bedarf in durchaus verschiedenartiger Weise reagieren; hiezu gehört auch die durchaus verschiedene Latenzzeit allenfalls auftretender avitaminotischer Zustände.

13. Avitaminosen und Brusternährung. Bei unserer Auffassung der Tetanie und Invagination als höchstwahrscheinlich avitaminotischer Krankheitszustände hat die Tatsache, daß unter Umständen oder sogar häufig Brustkinder an diesen Zuständen erkranken, durchaus nichts Auffallendes an sich, da wir doch auch Brustkinder an Rachitis, Keratomalacie (Ernst Fuchs, Mori, Hess und Unger, Eckstein und Szily, Gralka u. a.), Pellagra (Strambio), in seltenen Fällen sogar an Skorbut (A. F. Hess), auch an Pachymeningosis haemorrhagica interna erkranken sehen; von der Erythrodermie wissen wir, daß sie mit Vorliebe Brustkinder und von der Beriberi, daß sie überhaupt nur Brustkinder befällt, deshalb, weil die entweder manifest oder latent beriberikranken Mütter ihren Kindern eine an Vitamin B zu arme Milch verabreichen. Im allgemeinen dürfen wir freilich annehmen, daß die Frauenmilch reicher an den uns bekannten Vitaminen ist als die Kuhmilch, so z. B. erwiesenermaßen reicher an C-Vitamin (Reyher, Hess, zit. nach Edelstein), wahrscheinlich auch an B-Vitamin (Reyher), was möglicherweise überhaupt zum großen Teile die Überlegenheit der Frauenmilch gegenüber der Kuhmilch bedingt. Daß aber die Frauenmilch gelegentlich, namentlich bei sozialen Notständen, ärmer an bestimmten Vitaminen sein kann als die Kuhmilch, können wir nicht nur für die Milch beriberikranker Frauen, sondern auch derjenigen durchwegs unter schlechten Ernährungsbedingungen lebenden Frauen, deren Kinder an Keratomalacie erkranken, als erwiesen annehmen (E. Fuchs, Gralka). Auch bei der Erythrodermie ist aller Wahrscheinlichkeit nach damit zu rechnen, daß die Brustmilch dort, wo Säuglinge an der Mutterbrust erkranken, arm an jenem spezifischen Vitamin sein dürfte, dessen Mangel Erythrodermie hervorruft, die gewöhnlich genau so wie die Säuglingsberiberi entweder durch Zulage von Kuhmilch oder gänzliches Abstillen geheilt wird.

14. Zunahme der Tetanie und der Invagination wie anderer Avitaminosen in der Nachkriegszeit. Auf Grund dieser Vorstellungen finden wir es begreiflich,

[1] In Hinsicht auf die intrauterine Speicherung der Vitamine sei hier beiläufig auf die relativ bedeutende Größe der Leber der Neugeborenen hingewiesen, desjenigen Organes, welches nach der allgemeinen Annahme als Vitaminspeicherorgan die wichtigste Rolle spielt.

wenn wir hören, daß *sowohl Tetanie als Invaginationen* ebenso wie eine Reihe anderer sicherer Avitaminosen (aber auch die Erythrodermie) allem Anscheine nach *in der Nachkriegszeit sowie überhaupt bei sozialen Notständen eine Häufung* erfuhren. Bezüglich der Tetanie können wir uns allerdings nur auf Literaturangaben, welche *Erwachsene* betreffen, berufen: KRAJEWSKA, zit. bei J. BAUER, BITTORF, H. SCHLESINGER. Die Invagination hat nach einer statistischen Zusammenstellung W. BIRKENFELDS aus der chirurgischen Universitätsklinik der Charité zu Berlin „nach dem Kriege auffallend zugenommen". Nach seiner Zusammenstellung wurden 1905—1910 12, 1911—1915 11, 1916—1920 nur 3 Fälle, 1921—1923 jedoch 25 Fälle beobachtet. MELCHIOR (Breslauer chirurgische Klinik) schreibt im Jahre 1929: „In den letzten 22 Jahren wurden an der Klinik nur 17 Fälle beobachtet, nicht weniger als 11 davon gehören den letzten 5 Jahren an." Auch OBADALEK stellt in seiner von 1910—1928 geführten Statistik „die auffallende Tatsache fest, daß die Invaginationen in der letzten Zeit beträchtlich zugenommen haben" ... „ein jäher Anstieg seit dem Jahre 1923 ist unverkennbar". .... „Während in der Zeit von 1910 bis Ende 1922 nur 19 Invaginationen zur Spitalsaufnahme gelangten, das sind etwa 1,4 pro Jahr" waren es „von 1923—1928 34 Erkrankungen dieser Art, das sind etwa 5,6 pro Jahr". Gegenüber der Meinung OBADALEKS, daß diese Tatsache auf eine bessere Diagnosenstellung der praktischen Ärzte zurückzuführen sei, möchte ich mich hier auf die von RUFF in Hinsicht der gleichartigen Anschauung LAVESSONS geäußerte Ansicht berufen, daß die von LAVESSON und vielen anderen Autoren vertretene Meinung, die wenigsten Fälle von Invagination würden mit der richtigen Diagnose eingeliefert, ein „Trugschluß sei. Eben, weil die Invagination so selten ist, werden die Kinder vielfach mit der falschen Diagnose zugeschickt, aber schließlich werde dann doch die richtige Diagnose gestellt".

15. Die „avitaminotischen" Magendarmstörungen im „Vorbereitungsstadium" der Tetanie und Invagination. Mit der Auffassung der Tetanie und der Invaginationen als wahrscheinlich avitaminotischer Krankheitserscheinungen gewinnen wir auch das richtige Verständnis für das Wesen der im „Vorbereitungsstadium" dieser Zustände so häufig zu beobachtenden Magendarmerscheinungen, das gelegentlich zu beobachtende Erbrechen, die entweder in gehäufter oder in mehr oder minder angehaltener Weise vonstatten gehenden Darmentleerungen; es handelt sich hierbei offenbar um *typisch avitaminotische Magendarmstörungen*, welche vielfach bei anderen Avitaminosen, der Beriberi, der Pellagra, der Erythrodermie in noch weitaus stärker ausgeprägtem Ausmaß anzutreffen sind, ja bei denselben oft geradezu das Krankheitsbild beherrschen. Für die beginnende und die floride Rachitis ist gleichfalls häufig Obstipation charakteristisch und steht ganz offensichtlich mit dem Krankheitsprozeß in einer bedeutungsvollen inneren Beziehung.

16. Avitaminotische Ödeme bei Tetanie und Invagination. Eine Erscheinung, der bisher in der Literatur auffallend selten Beachtung geschenkt worden ist und nach meinem Dafürhalten eine gewisse Ähnlichkeit mit den bei Tetanie im Bereiche der Hand- und Fußrücken zu beobachtenden „angiospastischen" Ödemen zu besitzen scheint, sind die bei Invaginationen von CORDUA, LAVESSON beschriebenen und auch von RUFF gesehenen Ödeme der Cöcalschleimhaut.

CORDUA (1898) betrachtet die „von ihm in 7 Fällen beobachtete geschwulstartige Verdickung der ileocöcalen Darmpartie", welche er „nicht als den alleinigen Ausdruck eines hochgradigen Stauungsödems" ansieht, als „das prädisponierende Moment für die invaginatio ileocolica". LAVESSON wiederum schreibt: „Es ist bekannt, daß eine Purpura am Ileum ... eine Invagination auslösen kann" ... „in ganz analoger Weise verursacht ein ödematös infiltriertes Haustrum eine Invagination in das Coecum" ... „daß eine Invagination gerade auf diese Weise zustande kam, ließ einer der ersten operierten Fälle vermuten. Wir fanden nämlich nach der Operation ein ausgesprochen pathologisch verändertes Coecum, indem nahe der Spitze ein Haustrum an der vorderen und lateralen Fläche stark ödematös bis zur doppelten seiner gewöhnlichen Größe angeschwollen war, während die übrigen Teile des Coecum ungefähr normal erschienen. *Diese Partie zeigte außerdem die Eigentümlichkeit, daß sie die Tendenz zeigte, sich selbst immer wieder zu invaginieren* ... bei leichtem Anstoß an die betreffende Stelle bildete sich die Invagination von neuem. ... Später haben wir jeden Fall von Invagination genau daraufhin untersucht und meistens den gleichen Befund, etwas in seiner Stärke variierend, erhoben. ... Bei 5 Fällen von Invaginatio ileocoecalis ... waren diese Partien" (ein oder zwei Haustren) „ganz außerordentlich stark verdickt und ödematös, von einer nahezu festen Konsistenz, ja in einem Falle erschien uns das Bild der Partie so ähnlich dem eines Tumors, daß wir sie excidierten ... mikroskopisch zeigten sich jedoch nur entzündlich-ödematöse Veränderungen. Gar nicht selten habe ich in der Literatur Fälle beschrieben gefunden, wo man am ganzen Coecum ein stark ödematöses Infiltrat gefunden hatte, das sich bis gegen das Ileum hinauf erstreckte. Auch wir haben hier einen ganz ähnlichen Fall (bei einem 20jährigen Mädchen) gesehen." Einmal hat LAVESSON einen ähnlichen Befund am Ileum erhoben: „Bei der Desinvagination einer Invagination vom anscheinenden Typus einer Coecoileocolica fand sich „an der oberen Wand des Ileum gegenüber der Insertion des Mesenterium, 4 cm von der Valvula Baughini entfernt, eine daumengroße, stark ödematös infiltrierte Partie mit guter Abgrenzung und normaler Serosa. Diese Partie zeigte eine Neigung dazu, sich wieder selbst zu invaginieren ... ein deutlicher Beweis dafür, daß hier der Ursprung der Invagination gelegen war." LAVESSON zitiert noch WALTON, der im Jahresbericht über Fortschritte der Chirurgie 17, 2. Teil, S. 556 geschrieben hat: „Oft glaubt man, daß eine Intuszeption vorliegt, findet aber nur ein Ödem und eine Hyperämie im Coecaltrakt"; es wäre hieraus zu schließen, „daß eine Invagination vorhanden gewesen sei, die spontan zur Reduktion kam".

Wären diese enteralen Ödeme, wie dies ja zu vermuten ist, Teilerscheinung eines allgemeinen Präödems, so wäre hiemit eine zum mindesten bei einer gewissen Zahl von Invaginationen bestehende Hydrolabilität anzunehmen, welche ja gleichfalls eine charakteristische Eigenschaft beinahe aller Avitaminosen ist. Ich erinnere hier vor allem an die hydropische Form der Beriberi, an die Ödeme der Pellagra (BABES), der Ödemkrankheit, an das gelegentlich beim Morbus Barlow zu beobachtende allgemeine Ödem bzw. Präödem (HESS, NOBEL, WALLGREN, zit. bei W. FREUND), beim keratomalacischen Mehlnährschaden (E. C. BLOCH), die Ödeme der Keratomalacieratten (HEJNINIAN, zit. bei FRANK), die schon von LEINER, dann von WITTMANN, MORO betonte außerordentliche Neigung der Erythrodermiekinder zu Ödembildung, welche gelegentlich sogar

in einer Ödemansammlung im Bereiche des Gehirns und der Gehirnhäute zum Ausdruck kommt (Fälle von LEINER). Auf die pastös-ödematöse Beschaffenheit der Gesichtshaut sowie auf die bisher als „angiospastisch" aufgefaßten (als avitaminotisch anzusehenden) Ödeme an Hand- und Fußrücken bei Tetanie wurde schon von FRANKL-HOCHWART, ESCHERICH, FALTA-KAHN, IBRAHIM und anderen Autoren hingewiesen.

Mit dem von uns angenommenen Charakter der Tetanie und Invagination als avitaminotischer Krankheitserscheinungen steht in Übereinstimmung, daß wir denselben wie auch den bisher bekannten typischen Avitaminosen bei Erwachsenen unter bestimmten Umständen, unter welchen physiologischer oder pathologischerweise ein gesteigerter Vitaminverbrauch anzunehmen ist, in gehäufter Weise begegnen.

17. Durch Lactation und Gravidität gesteigerte Vitaminabgaben als Ursache des Ausbruches von Tetanie und Invagination. Zu diesen Zuständen zählen vor allem Gravidität und Lactation: LEICHTENSTERN führt in seiner Statistik 7 Fälle von Invaginationen an, die während der Schwangerschaft oder im Wochenbett aufgetreten sind, WICHMANN schreibt: „Beim Weibe sah man auffallend häufig Invaginationen, die sich während der Schwangerschaft gebildet hatten[1]." FROMME führt einen Fall von Invagination bei einer im 9. Monate Schwangeren an, SCHRAMM berichtet über eine Ileocoecalinvagination bei einer 24jährigen, zarten Frau, Mutter von 3 gesunden Kindern, welche vor 4 Monaten das letztemal geboren hatte[2].

In ähnlicher Weise ist auch die Graviditäts- und Lactationstetanie eine wohlbekannte Erscheinung. PHLEPS schreibt über dieselbe: „Auch in Gegenden, wo Tetanie mehr sporadisch vorkommt, ist die Maternitätstetanie diejenige, welche am häufigsten beobachtet wird. Nicht so selten kommt es im Verlaufe derselben zur spontanen Frühgeburt." Die Mutter unseres an Invagination verstorbenen Kindes ist ein klassisches Beispiel einer Puerperal- und Lactationstetanie. DELPECH und VERDIER (zit. bei FRANKL-HOCHWART) erwähnen, daß die Tetanie der Graviden und Säugenden in gewissen Jahren häufiger ist. FALTA zitiert eine Mitteilung MACCARRISONS, wonach es im Himalaya in gewissen Tälern viel epidemische Tetanie gibt ... die Krankheit befällt fast nur Frauen ... die Stärke der Epidemie wird durch Schwangerschaft und Lactation ververstärkt...." FALTA selbst schreibt: „Die Frage, warum die Gravidität bei disponierten Individuen Tetanie hervorruft, ist nicht völlig geklärt..."

Auf Grund unserer Ausführungen ist es leicht zu verstehen, warum Frauen, die doch sonst in einem wesentlich geringeren Prozentsatz als Männer an Invagination und Tetanie erkranken, gerade während der Gravidität und Lactation, welche an den Vitaminstoffwechsel gesteigerte Ansprüche stellen, namentlich bei konstitutioneller Veranlagung oder unter bestimmten dispositionellen Umständen (unzureichender oder unzweckmäßiger Ernährung) eine Neigung zu diesen Erkrankungen zeigen. Wir sehen ja, wie erwähnt, bei der Frau unter den gleichen Umständen eine Reihe anderer a-, bzw. hypovitaminotischer Zustände zustande kommen, die Hemeralopie (BIRNBACHER und KLAFTEN), die

[1] Literatur hierzu: MEYER LEOPOLD: Bibl. Laeg. (dän.) **1899**, 1.

[2] Im Verlaufe eines relativ kurzen Zeitraumes sich zu rasch wiederholende gesteigerte Ansprüche an den Vitaminstoffwechsel eines zarten Individuums.

Osteomalacie, die Hungerosteopathie (ALWENS), die Beriberi (YAMAGIVA), die Pellagra (STRAMBIO, BABES, RAUBITSCHEK). REYHER, E. und O. WALKOFF haben festgestellt, daß die Erscheinungen des experimentellen Skorbuts bei graviden Meerschweinchen stärker zutage treten als bei bei nichtgraviden und bei den Jungen. *Letztere reißen die Vitamine auf Kosten der Mutter an sich.*

18. Gesteigerter „innerer Verbrauch" von Vitaminen bei Infektionskrankheiten als Ursache des Auftretens von Tetanie und Invagination (Avitaminosen und Trauma). Eine sehr interessante hierher gehörende Erscheinung ist die Tatsache, daß sowohl Invaginationen [Literatur bei MORETON (London)] als Tetanie (ARAN und RABAUD, zit. bei FRANKL-HOCHWART, HABERFELD) gar nicht selten im Verlaufe des Typhus abdominalis auftreten, eine Tatsache, welche zum Teil wahrscheinlich damit in Zusammenhang steht, daß besonders der infizierte Organismus einen „gesteigerten, inneren Verbrauch" (GYÖRGY) an akzessorischen Nährstoffen hat[1] (STOLTE). Dazu kommen wohl auch noch Resorptionsstörungen infolge der typhösen Erkrankung der Darmschleimhaut sowie der typhösen Diarrhöen, überdies auch das wochenlang dauernde Minderangebot einer vielfach auch qualitativ zu einseitigen und daher vitaminarmen Nahrung. In Parallele hiermit wird im Anschluß an Typhus auch Ausbruch anderer Avitaminosen z. B. von Beriberi (SHIMAZONO), Pellagra, Keratomalacie (BLOCH) beobachtet[2].

19. Störungen der Darmresorption als Ursache des Auftretens von Tetanie und anderen Avitaminosen. Ein hierher gehöriger Fall von Invagination. In deutlichster Weise steht das häufige und geradezu typische Auftreten von latenter und manifester Tetanie beim HERTER-HEUBNERschen Infantilismus (STHEEMANN, LUST, RAABE, STUCKENBERG (zit. bei ASCHENHEIM), LIECHTENSTEIN, PIPPING, VOLLMER und SEREBRIJSKI u. a. (siehe LEHNDORFF und MAUTHNER) mit der bei dieser Krankheit zu beobachtenden schweren Darmresorptionsstörung in Zusammenhang, welche hierbei häufig auch andere avitaminotische Zustände, Skorbut, Xerophthalmie (SCHICK und WAGNER, STOLTE, LEICHTENTRITT), Osteoporose, Ödemkrankheit (PIPPING), Pachymeningosis haemorrhagica interna (HEUBNER, HERTER, siehe LIEBENAM) in Erscheinung treten läßt. Es ist nun sehr bemerkenswert, daß auch bei dieser immerhin ziemlich seltenen Krankheit doch auch schon einmal eine Invagination in der Mitte des Ileum beobachtet worden ist (jener bereits früher erwähnte Fall von LEHNDORFF und MAUTHNER), welcher infolge frischer Durchwanderungsperitonitis den Tod des Kindes herbeiführte. Auch die bei Pylorusstenose und Magendilatation zu beobachtenden Tetanien sind wohl in der Regel Folgen der durch das Grundleiden bedingten schweren Resorptionsstörungen und so ist wohl auch die im Falle von BLAŽIŽEK aufgetretenen Invagination mit diesen in Zusammenhang zu bringen.

[1] In analoger Weise dürfte wohl auch das Auftreten von Invaginationen im Anschluß an Masern (GOWRING, zit. bei BURGHART) oder Keuchhusten (WORTMANN) zu erklären sein.

[2] Hier möge auch erwähnt werden, daß in ähnlicher Weise, wie Invaginationen häufig durch Traumen ausgelöst werden (AINSLEY, s. KOCK und OERUM), HIRSCHSPRUNG, FROMME, TANNER (s. BURGHART), KENNEDY (s. BURGHART), LEICHTENSTERN, BURGHART, LORENZ, gelegentlich auch Tetanie (PROESCHER und DILLER, MORAWITZ, s. FALTA) und sogar Skorbut (s. GYÖRGY) durch Traumen ausgelöst wird.

20. HENOCHsche Purpura und Invagination. Bei dieser Gelegenheit sei auch die Tatsache des geradezu gesetzmäßig außerordentlich häufigen Auftretens von Invaginationen im Verlaufe der HENOCHschen Purpura abdominalis (nach KLEINSCHMIDT in etwa 50% der Fälle) besprochen. Diese Tatsache könnte den Verdacht erwecken, daß auch die Purpura abdominalis ein avitaminotischer Zustand ist, innerhalb welches die Invagination als ein Teilsymptom desselben figuriert. In der Tat scheinen in einzelnen Fällen gewisse Anhaltspunkte für diese Annahme zu bestehen, so z. B. in dem Falle von SCHNEIDER, in welchem der Entwicklung der Purpura ein jahrelang bestehendes schweres Darmleiden ähnlich einem HERTER-HEUBNERschen Infantilismus, vorausgegangen war. In einem von DÖBELI veröffentlichten Falle, der einen 10jährigen Gastwirtssohn betraf, „mußten der gewohnheitsmäßige Alkoholgenuß des Knaben sowie andere grobe Diätfehler für den Ausbruch der Purpura verantwortlich gemacht werden". In neuerer Zeit wird nun angenommen, daß Alkoholismus den Darm im Sinne einer schlechteren Vitaminresorption schädigt (z. B. Auftreten von Pellagra ohne Maisgenuß, lediglich infolge Alkoholabusus (MONAUNI) [1].

Gewisse Anhaltspunkte für den von uns im vorhergehenden geäußerten Verdacht liefern auch verschiedene bei einzelnen Avitaminosen erhobene Thrombocytenbefunde. So beobachteten CRAMER, DREW und MOTTRAM bei der experimentellen Rattenrachitis eine für dieselbe charakteristische Thrombopenie, was von SHERIF auch für die Säuglingsrachitis bestätigt wurde. SAYED SHERIF und H. BAUM fanden bei Keratomalacie „die extremsten Abnahmen der Thrombocyten, ähnlich wie bei Morbus maculosus Werlhofi". Nach GLANZMANN ist nun in der Tat bei den leichteren Fällen der anaphylaktoiden Purpura der primäre Vorgang gleichfalls eine Verminderung der Thrombocyten, welche erst sekundär durch eine regeneratorische Vermehrung derselben überkompensiert wird.

21. Vermutliche Ursachen des eigenartigen geographischen Auftretens von Tetanie und Invagination. Individuelle Disposition zu Avitaminosen. Die allem Anscheine nach mit Störungen im Vitaminhaushalt des Organismus in Zusammenhang stehende Ätiologie der Invagination und Tetanie ist, wie es scheint, auch imstande, uns eine Erklärung für die ganz eigenartigen Verhältnisse der geographischen Verteilung dieser Krankheiten zu geben. Von der Invagination steht fest, daß sie in Dänemark, Schweden, England, Amerika und in gewissen Teilen Australiens (Sidney) ungemein häufig, in Deutschland und in Mitteleuropa hingegen sehr selten ist, wenn sie hier selbst auch, wie wir gesehen haben, in der Nachkriegszeit allem Anscheine nach etwas häufiger geworden ist. Die in Hinsicht des geographischen Auftretens der Invagination bestehenden auffallenden Unterschiede sind sogar schon einmal auf dem internationalen ärztlichen Kongreß 1884 in Kopenhagen Gegenstand der Diskussion (siehe HIRSCHSPRUNG) gewesen und immer und immer wieder in der Literatur betont worden. Einige Zahlen mögen diese eigenartige Tatsache illustrieren: FITZWILLIAMS berichtet, wie erwähnt, aus dem Londoner „Hospital for Sick Children" über 1000 operierte Fälle, darunter 453 unter einem Jahr, WALTON aus dem Londoner Greenwich Hospital über 239 im Laufe von 10 Jahren (1901—1911),

[1] Vielleicht bestehen auch Zusammenhänge der bei Alkoholikern auftretenden Pachymeningosis haemorrhagica interna mit derartigen Vitaminresorptionsstörungen.

ADAMS (Londoner Thomas Hospital) über 197 im Laufe von 20 Jahren beobachtete Fälle, PERRIN and LINDSAY (London) über 400 von 1903—1920, CLUBBE (Sidney) über 144, darunter 30 in dem einen Jahre 1908 beobachtete Fälle; HIRSCHSPRUNG (Kopenhagen) konnte seine reichen Erfahrungen an einem Material von 107 von 1871—1904 beobachteten Fällen sammeln, MONRAD, sein Nachfolger, berichtet über 115 von 1906—1925 beobachtete Fälle, KOCK und OERUM (Kopenhagen) über 400 Fälle. Demgegenüber sind die Zahlen jener Autoren, welche in Deutschland und Mitteleuropa immerhin die relativ zahlreichsten Fälle veröffentlicht haben, als sehr bescheiden zu bezeichnen: WORTMANN (Göttingen) berichtet über 33 von 1904—1921 an der Klinik von BRAUN beobachtete Kinderinvaginationen, ALÁPY (Budapest) sah deren 21, WOLLIN (Prag, von 1893—1914) 20, LOTSCH (Universitätsklinik der Charité in Berlin) 17, GOLDSCHMIDT konnte im ganzen nur über 19 innerhalb eines Zeitraumes von 16 Jahren an der Klinik EISELSBERG beobachtete Invaginationen berichten, MELCHIOR (Breslau) über 22, EICHHORN (Jena) über 11 im Verlaufe von 10 Jahren beobachtete Fälle. OBADALEK (Brünn) über 52 von 1910—1928, RUFF (Wien) über 23 von 1913—1927 an dem großen MAUTHNER-MARKHOFFschen Kinderspitale beobachtete Fälle.

Wenn wir diese aus großen Kliniken und Krankenhäusern Berlins, Wiens Prags, Breslaus, Budapests und anderen großen Provinzkliniken und -krankenhäusern Deutschlands und Mitteleuropas zusammengestellten 219 Fälle in Vergleich setzen mit jenen oben angeführten 622 Fällen, welche allein aus Dänemark veröffentlicht worden sind, so wird dieser Gegensatz unseres Erachtens durch RUFF mit folgenden Worten richtig gekennzeichnet: „Wenn in einem so kleinen Lande wie Dänemark, dessen Einwohnerschaft nicht viel größer ist als die von Wien, Invaginationen so häufig, sozusagen alltäglich vorkommen, bei uns jedoch so selten, so kann das wohl kein Zufall sein, sondern muß einen Grund haben."

Was die geographische Verteilung der Säuglingstetanie anlangt, so steht fest, daß dieselbe in England, Amerika und Dänemark stark verbreitet ist (ESCHERICH). ESCHERICH nimmt an, daß die Tetanie auch in Deutschland und Österreich, wo ja die Lehre von der Tetanie seit dem Jahre 1890 durch eine Reihe von in dieser Frage Bahnbrechendes leistender Autoren einen gewaltigen Ausbau erfahren hat, häufig sei. Dies trifft sicherlich für gewisse Jahre zu; wie aber die Frequenz in diesen Staaten im Verhältnis zu der in Amerika, England und Dänemark zu beobachtenden einzuschätzen ist, dafür besitzen wir bisher keinerlei Anhaltspunkte. Auch aus Frankreich stammt ja eine ganze Reihe klassischer Bearbeitungen des Tetaniethemas (TONNELÉ, CORVISART, TROUSSEAU u. a.) und dennoch gilt dieses Land, wie alle romanischen Länder, *in denen* im übrigen auch *die Invaginationen sehr selten sind*, als verhältnismäßig tetaniearm.

Wir können also feststellen, daß Tetanie und Invagination im allgemeinen auch in ihrem geographischen Auftreten miteinander übereinstimmen; lediglich in Hinsicht der relativen Tetaniedichtigkeit Deutschlands und Mitteleuropas, in welchen die Invagination verhältnismäßig sehr selten ist, besteht zur Zeit keine ausreichende Klarheit.

Wenn wir uns nun fragen, was könnte die Ursache der so augenfälligen Häufigkeit der Invaginationen in den vorwiegend von Angelsachsen bewohnten Ländern und in Dänemark sein, so können wir hierüber nur Vermutungen äußern. In erster Linie wäre es möglich, daß gewisse Rasseneigenschaften und

die innerhalb eines Volkes zustande kommende Züchtung derselben die Disposition zum häufigen Auftreten von Invaginationen abgibt. Wir haben ja gesehen, daß Großwüchsigkeit und massiger Körperbau, die in diesen Ländern tatsächlich vielfach dem äußeren Volkshabitus eigentümlich sind, ganz gewiß zur Entwicklung von Avitaminosen disponiert. W. FREUND hebt z. B. auch hinsichtlich des Skorbuts hervor, daß derselbe in unvergleichlich größerer Häufigkeit bei den Völkern germanischer Rasse, also Nordamerikanern, Engländern, Holländern, Skandinaviern, Deutschen auftritt als bei Slaven, Romanen und Ungarn.

Weiterhin wäre auch an irgendwelche gewissen Nationen eigentümliche Ernährungsgewohnheiten zu denken, welche es mit sich bringen, daß namentlich gewisse disponierte Personen durchschnittlich oder zu gewissen Jahreszeiten zu wenig von dem fraglichen Vitamin mit der Nahrung zu sich nehmen und daß namentlich auch disponierte Frauen zu wenig von diesem Vitamin speichern und daher entweder schon in der Gravidität oder erst während der Lactation die Frucht bzw. den Säugling mit zu geringen Mengen des betreffenden Vitamins ausstatten. Vermutlich genügt die geringere Ausstattung der Frucht mit Reserven eines bestimmten Vitamins allein, um nicht nur bei künstlicher, sondern gelegentlich auch bei natürlicher Ernährung dann, wenn diese, wie dies namentlich im Winter der Fall ist, arm an gewissen Vitaminen ist, früher oder später, vielleicht sogar plötzlich, eine Erschöpfung der Vitaminreserven herbeizuführen und die Avitaminose manifest werden zu lassen. Es kann vielleicht angenommen werden, daß sich die Vitaminspeicherungsorgane, wenn sich der Vorgang des Minderangebotes eines bestimmten Vitamins in mehreren Generationen wiederholt (z. B. bei seefahrenden Nationen infolge des Berufes des Vaters leicht möglich), vermutlich allmählich demselben anpassen und demzufolge die Fähigkeit zur Speicherung größerer Vitaminmengen überhaupt verlieren; es wäre dann überhaupt mit einer abnormen leichten Erschöpfbarkeit der Vitaminreserven zu rechnen (stark Disponierte), wobei nur unter ganz normalen, günstigen, nicht aber unter etwas weniger günstigen Umständen mit einer ausreichenden Funktion der betreffenden Speicherorgane zu rechnen wäre. In derartigen Fällen dürfte infolge der gezüchteten Minderwertigkeit der Speicherorgane möglicherweise auch ein zeitweise oder durch längere Zeit erfolgendes reichliches Angebot der fraglichen Vitamine nur zu einer Speicherung relativ geringer Vitaminreserven ausgenützt werden können, so daß es sogar unter diesen anscheinend günstigen Umständen, wenn dann aus jahreszeitlichen Gründen ein Minderangebot an einem bestimmten Vitamin eintritt, zum Ausbruch avitaminotischer Erscheinungen kommen muß. In der Tat ist die unleugbar bestehende Tatsache, daß es, wie verschiedene Autoren betont haben, eine individuelle Disposition zu gewissen Avitaminosen gibt, z. B. zu Keratomalacie [BLOCH, WALKER, HEJINIAN (zit. FRANK)], zum Skorbut (WIMBERGER, FINKELSTEIN, W. FREUND, TOBLER), zur Erythrodermie (LEINER, ELIASBERG), Rachitis (CZERNY) kaum anders als im Sinne einer individuell mehr oder minder herabgesetzten Fähigkeit zur Aufspeicherung von Reserven gewisser Vitamine zu erklären.

Daß aber auch die landesüblichen Ernährungsgewohnheiten in gewissen Ländern mit dem in denselben zu beobachtenden gehäuften Auftreten von Avitaminosen in Zusammenhang stehen können, dafür ist die Geographie des Auftretens der Beriberi und der Pellagra ein bekanntes Beispiel. Auch das kleine

Dänemark hat der Welt schon einmal das Schauspiel einer in besonders starker Weise innerhalb seiner engen Grenzen wütenden Avitaminose-„Epidemie", der Keratomalacie, geboten, welche auf die Ernährung zahlreicher Kinder mit abgerahmter Milch und Margarine zurückzuführen war, während Vollmilch, Sahne und Butter dem Exporte zugeführt wurden und im Lande sehr teuer waren. Hier sei auch erwähnt, daß nach FRANK „PLIMMER und dessen Mitarbeiter behaupten, daß die Volksernährung in England bei Feinmehl, Zucker und Margarine arm an Vitamin B" sei ... „dasselbe gilt nach SURE für die amerikanische Volksernährung mit ihrem großen Konsum von weitgehend ausgemahlenem Getreide, Zucker und Fleisch, vor allem, wenn frisches Gemüse in ungenügendem Maße genossen wird."

22. Ist die Eingliederung der Invagination in den Symptomenkomplex der Spasmophilie gerechtfertigt oder ist die häufige Kombination von Invagination mit Tetanie nur eine der häufig anzutreffenden Kombinationen zweier oder mehrerer Avitaminosen? Wenn wir uns nun fragen, ob die von uns aufgedeckten vielfältigen Beziehungen zwischen Invagination und Tetanie vollauf genügen, um mit Sicherheit die Behauptung aufzustellen, daß die Invagination eine Manifestation der spasmophilen Diathese sei, so müssen wir darauf antworten: Nein. Es wäre immerhin auch möglich, daß es sich nur um ein sehr häufiges Nebeneinandervorkommen zweier verschiedener Avitaminosen handeln könnte, wie dies ja sehr häufig beobachtet wird. Auch die ungemein häufige Kombination von Tetanie mit Rachitis war die Ursache, daß seinerzeit eine große Zahl namhafter Autoren in hartnäckigster Weise den Standpunkt vertreten hat, die Tetanie entwickle sich auf dem Boden der Rachitis, beide seien Erscheinungen ein und desselben Krankheitsbildes. Heute kann man auf Grund von blutchemischen und röntgenologischen Untersuchungen mit Sicherheit annehmen, daß beide Zustände wohl ungemein häufig miteinander kombiniert erscheinen, dennoch aber selbständige und in Hinsicht auf die bei denselben zu beobachtenden Stoffwechselvorgänge sogar einander gegensätzlich sich verhaltende Symptomenkomplexe (FREUDENBERG und GYÖRGY) sind. Hier sei auch auf die nicht seltene, schon früher erwähnte Kombination der Keratomalacie mit Tetanie (GRALKA, STOLTE), der Keratomalacie mit Skorbut (FINKELSTEIN), der Hemeralopie mit Skorbut bei Seefahreren (GYÖRGY), des Säuglingsskorbuts mit Rachitis (GYÖRGY), des Skorbuts mit Polyneuritis (OSSINOWSKY, zit. bei GYÖRGY), der Erythrodermie mit Keratomalacie (KRÄMER, WITTMANN, LEINER, HACKEL), der Pachymeningosis haemorrhagica interna mit Skorbut, Rachitis, „mechanischer und galvanischer Übererregbarkeit der peripheren Nerven" (LIEBENAM) hingewiesen. Bei der HEUBNER-HERTERschen Krankheit kann man, wie erwähnt, gelegentlich sogar einer mehrfachen Kombination von Avitaminosen, von Keratomalacie mit Skorbut, Tetanie, Osteoporose und Invagination begegnen und Kombinationen von Skorbut, Tetanie und Osteoporose sind geradezu an der Tagesordnung. Für die Annahme, daß Invagination und Spasmophilie nur häufige Kombinationen zweier verschiedenartiger Avitaminosen sind, könnte außer der nicht vollkommenen Übereinstimmung der Art des saisonmäßigen Auftretens beider auch die Tatsache sprechen, daß sich Invaginationen im Verhältnis zur Häufigkeit der Spasmophilie doch ungemein selten ereignen; aber auch die Bronchotetanie ist ein verhältnismäßig sehr

seltenes Spasmophiliesymptom und doch zweifeln wir nicht daran, daß dasselbe mit vollem Rechte dem Krankheitsbilde der Spasmophilie eingegliedert wurde. Die Tatsache wiederum, daß die spastisch-tetanische Kontraktion einer umschriebenen Darmstelle, *möglicherweise unter Vermittlung eines daselbst vorher bestehenden Ödems* mit größter Wahrscheinlichkeit als Vorläufer der Invagination aufzufassen ist, würde sehr für die spasmophile Ätiologie derselben sprechen. Andererseits ist uns aber von einer Mitbeteiligung von Spasmophilie an dem Symptomenkomplex der Purpura abdominalis bisher nichts bekannt; hier entsteht die Invagination auf dem Boden einer hämorrhagischen Infarzierung eines umschriebenen Darmabschnittes, deren Ätiologie uns unbekannt, möglicherweise aber auch in avitaminotischen Ursachen zu suchen ist. Es wäre also vielleicht möglich, daß Tetanie und Invagination durch das Fehlen zwar verschiedener, jedoch in der Regel oder wenigstens sehr häufig miteinander verbunden auftretender Vitamine ausgelöst wird. In ähnlicher Weise hat W. STEPP für den B-Vitamin-Komplex angenommen, daß die verschiedenen Teilkomponenten desselben verschiedene Teilwirkungen zu entfalten und bei B-Avitaminosen in verschiedenartigem Ausmaß beteiligt zu sein scheinen. All dies sind Probleme, welche nur durch genaue positive Erforschung der ganzen Frage gelöst werden können, wozu vor allem die Prüfung der Invaginationsfälle auf latente und manifeste Spasmophiliesymptome, die Erforschung des Blutchemismus der Invaginationen, die Aufdeckung der Art der beim Zustandekommen derselben eine Rolle spielenden Nahrungsschädlichkeit gehören wird. Uns genügt es hier, eine Reihe von Tatsachen für die vermutliche Avitaminosenatur der Invagination und der Tetanie angeführt zu haben.

23. Vermutung über die Art des der Tetanie (und möglicherweise auch der Invagination) zugrunde liegenden Vitaminmangels. Wenn wir schließlich noch der Vollständigkeit halber eine Vermutung über die Art des Vitaminmangels äußern wollen, welcher der Tetanie und daher möglicherweise auch der Invagination zugrunde liegen dürfte, so hat schon REYHER mit Recht auf die große Ähnlichkeit gewisser Tetaniesymptome mit der Beriberi hingewiesen und aus diesem Grunde das B-Vitamin als Ursache des „spasmogenen Nährschadens" angeschuldigt. Ich will hier nur vorläufig mitteilen, daß, worauf ich in einer folgenden Arbeit ausführlich zurückzukommen beabsichtige, ein Teil der außerordentlich mannigfaltigen Tetaniesymptome auch wiederum eine ganz auffallende Ähnlichkeit mit den Symptomen der Pellagra zu besitzen scheint, welche ja nach den Forschungen GOLDBERGERS gleichfalls durch den Mangel eines dem B-Vitamin-Komplex angehörenden Vitamins verursacht sein dürfte. Diese Ähnlichkeit der klinischen Tetaniesymptome nach zwei bestimmten, nach der Richtung des B-Vitamin-Komplexes weisenden Richtungen hin, stützt demnach die bereits von REYHER ausgesprochene Vermutung, daß das Vitamin oder der Vitaminkomplex, dessen Mangel vermutlich der Spasmophilie zugrunde liegt, in der Gruppe der dem wasserlöslichen Vitamin-B-Komplex angehörenden Vitamine zu suchen sein dürfte.

Zusammenfassung. 1. Ein selbstbeobachteter und hier ausführlich beschriebener Fall von Invagination bei einem 7monatigen, mit Spasmophilie schwer erblich belasteten, manifest spasmophilen Säugling stützt die zum erstenmal

von GOLDSCHMIDT ausgesprochene, aber bisher in keiner Weise belegte Vermutung, daß Spasmophilie sowohl beim Säugling als beim Erwachsenen die Prädisposition zur Bildung jenes an einer umschriebenen Darmpartie erscheinenden Kontraktionsringes abgibt, der nach den Untersuchungen NOTHNAGELs und PROPPINGs vermutlich die ohne anatomische Ursache zustande kommende Invagination einleitet. Außerdem findet sich in der Literatur eine ganze Reihe von Fällen, in welchen die Invagination entweder offensichtlich mit Tetanie in direktem Zusammenhang stand oder gleichzeitig, in einzelnen Fällen auch zu einem früheren Zeitpunkte, manifeste Spasmophiliesymptome beobachtet wurden. In mehreren Fällen von Invagination bestand ein auffallender spastischer Opisthotonus, ein seit langem bekanntes, aber in Vergessenheit geratenes Tetaniesymptom, das das Bild einer Meningitis vorzutäuschen vermag. Eine große Zahl von in der Literatur sich findenden Beobachtungen spasmophil-spasmodischer Erscheinungen im Bereiche des gesamten Verdauungstraktes gibt uns ein Bild von der bisher anscheinend viel zu wenig gewürdigten Häufigkeit der Spasmophilie desselben.

2. Zwischen Spasmophilie und Invagination bestehen noch folgende sehr auffallende Beziehungen: a) Beide bevorzugen in geradezu überraschend genau übereinstimmender Weise die gleiche Altersstufe (das erste Lebensjahr und die erste Hälfte des zweiten). b) Beide bevorzugen in einem geradezu genau übereinstimmenden Prozentsatz (ungefähr 2 : 1) das männliche Geschlecht. c) Beide befallen mit Vorliebe große, kräftige, anscheind gut genährte Kinder. d) Bei beiden wird gelegentlich Familiarität beobachtet. e) Brustkinder erkranken nicht selten an Invagination, aber auch an Spasmophilie. f) Beide zeigen als Zeichen einer „Meteorotropie", wie sie den Saisonkrankheiten eigentümlich ist (DE RUDDER), die Erscheinung der „Gruppenbildung", d. h. gehäuftes Auftreten an denselben oder rasch aufeinander folgenden Tagen. Ebenso wie es „Tetaniejahre" (ESCHERICH, ASCHENHEIM) gibt, gibt es auch „Invaginationsjahre".

3. Mit Rücksicht auf die aus dem Vorhergehenden sich ergebenden auffälligen Wechselbeziehungen zwischen Tetanie und Invagination war zu untersuchen, ob das Auftreten der Invaginationen vielleicht denselben oder ähnlichen jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, wie dies für die Tetanie von zahlreichen Autoren festgestellt worden ist. Auf Grund von zwei in der englischen Literatur sich findenden Kurven der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit und einer vom Autor an der Hand von 293 Fällen der deutschen Literatur konstruierten Kurve (Gesamtmaterial 1146 Fälle) ergibt sich, daß *die Invaginationen einen gegen das Frühjahr allmählich ansteigenden Hauptgipfel und ein Tief im August, September, Oktober und in der ersten Hälfte des November zeigen, während in der 2. Hälfte des November und Dezember bereits ein Anstieg zustande kommt.* Die Kurve der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit unterscheidet sich von derjenigen der saisonmäßigen Invaginationshäufigkeit dadurch, daß das Tief um 2 Monate, Juni, Juli, früher erscheint. Trotzdem kann (aus in der Arbeit selbst nachzulesenden Gründen) in der zwischen beiden Kurven unleugbar bestehenden Verschiedenheit noch kein vollkommen sicherer Anhaltspunkt für eine verschiedenartige Ätiologie beider Krankheitszustände erblickt werden.

4. Unter allen Umständen ist die Tatsache, daß es zweifellos ein saisonmäßiges Auftreten der Invagination gibt, in ätiologischer Hinsicht von größter Bedeutung und es liegt zunächst nahe, den Versuch zu machen, die bisher für

das Zustandekommen des Tetaniegipfels gegebene Erklärung auch zur Erklärung der Ätiologie der Invaginationen heranzuziehen. Die bisherige Erklärung bringt die saisonmäßigen Schwankungen der Spasmophilie mit primären saisonmäßigen Schwankungen der Parathyreoideafunktion, den „Frühjahrsgipfel" der Tetanie mit der im Bereiche der innersekretorischen Organe sich geltend machenden „hormonalen Frühjahrskrise" in Beziehung und betont in diesem Zusammenhange, daß das „biologische Frühjahr" eigentlich bereits zur Zeit des Kalenderwinters mit dem Augenblick einsetzt, da die Tage länger zu werden beginnen. Diese Erklärung ist von vornherein aus dem Grunde abzulehnen, weil der Anstieg der saisonmäßigen Tetaniehäufigkeit in deutlichster Weise bereits anfangs November, also zu einer Zeit, da die Tage immer kürzer werden, beginnt und bereits zu Anfang Dezember eine ansehnliche Höhe erreicht, mithin vom „biologischen Frühjahr" gänzlich unabhängig ist.

5. Wir müssen also nicht nur für die Tetanie, sondern auch für die Invaginationen, die ja gleichfalls bereits im November und Dezember einen deutlichen Häufigkeitsanstieg zeigen, um eine ganz andere Erklärung umsehen als bisher gegeben wurde. Da liegen nun Erklärungen nahe, welche bisher sonderbarerweise noch niemals zur Erklärung des Wintergipfels der Tetanie, wohl aber anderer Erkrankungen, der Avitaminosen, herangezogen worden sind. Eine ganze Reihe von Avitaminosen, die Keratomalacie, die Rachitis, der Säuglingsskorbut, die Erythrodermia desquamativa (LEINER), welche gleichfalls alle Kennzeichen einer Avitaminose an sich trägt, zeigen einen Frühjahrsgipfel. *Vor allem zeigt aber die Kurve der saisonmäßigen Keratomalaciehäufigkeit eine geradezu vollständige Identität mit unserer Tetaniekurve.* Auch die Kurve der jahreszeitlichen Invaginationshäufigkeit zeigt die größte Ähnlichkeit mit dem charakteristischen Kurvenverlauf typisch avitaminotischer Zustände.

6. Da uns der Kurvenverlauf der jahreszeitlichen Tetanie- und Invaginationshäufigkeit darauf hinweist, für beide Zustände eine Avitaminoseätiologie in Betracht zu ziehen, so findet mit einem Male eine Reihe von Umständen eine Erklärung, die in gleicher Weise bei der Tetanie und Invagination wie bei anderen Avitaminosen anzutreffen sind. Es sind dies: a) Die überwiegende Beteiligung des männlichen Geschlechtes, welche bei allen Avitaminosen festzustellen ist und darin ihre Erklärung findet, daß der Vitaminhaushalt der weiblichen Individuen bereits in der Anlage in Hinsicht auf die Art der Fortpflanzungsbestimmung derselben besser geschützt ist als derjenige der männlichen Individuen (TH. BIRNBACHER). b) Die Tatsache, daß bei der Tetanie und Invagination sowie bei allen Avitaminosen vorwiegend große, kräftige und anscheinend gut genährte Individuen erkranken, erklärt sich dadurch, daß der größere, breitwüchsigere und daher massigere Körper ebenso wie im allgemeinen überhaupt einen größeren Nahrungs- so auch einen größeren Vitaminbedarf hat, daher aber auch eine größere Neigung zum Auftreten von Vitaminmangelkrankheiten als kleinere, weniger massige Individuen. Vermutlich ist auch die geringere Neigung weiblicher Individuen zu Erkrankungen an Avitaminosen zum mindesten zum Teile damit in Zusammenhang, daß der weibliche Organismus vermöge seiner von allem Ursprung an bestehenden durchschnittlich geringeren Körpergröße und -masse von den zugeführten Vitaminen nicht nur leichter seinen Eigenbedarf bestreiten, sondern auch Reservedepots anlegen kann. In diesem Sinne erscheint also die von Natur aus angelegte relative Kleinheit des weiblichen Organismus zweckmäßig begründet.

c) Die besondere Anfälligkeit des Säuglingsalters gegenüber der Tetanie und Invagination ist eine auch bei allen anderen Avitaminosen zu beobachtende Erscheinung und steht mit der maximalen Intensität des Körperwachstums während dieser Lebensperiode in Zusammenhang, welche mit einem besonders reichlichen Vitaminbedarf einhergeht.

d) Auch die Erscheinung, daß Tetanie und Invagination innerhalb der Säuglingsperiode bestimmte Altersstufen besonders bevorzugen, ist für die Säuglingsavitaminosen ganz charakteristisch und erklärt sich dadurch, daß bei der Speicherung der verschiedenen Vitamine offenbar mit verschieden großen, bei den einzelnen Vitaminen jedoch innerhalb ziemlich bestimmter, wenn auch verhältnismäßig weiter Grenzen schwankenden Vitaminreserven und daher mit individuell zwar verschiedenen, im allgemeinen aber doch innerhalb bestimmter Zeiträume liegender Aufbrauchszeiten derselben zu rechnen ist. Die Größe der Vitaminreserven des Säuglings steht mit der Konstitution und Kondition seiner Mutter, aber auch mit der vielfach wieder vom Vater ererbten Speicherfähigkeit seiner eigenen Speicherorgane in Zusammenhang.

e) Gerade Brustkinder erkranken sehr häufig oder ausschließlich an gewissen Avitaminosen (z. B. an Beriberi, Erythrodermie, Rachitis, Keratomalacie).

f) Tetanie und Invagination haben ebenso wie andere avitaminotische Zustände in der Nachkriegszeit eine Häufung erfahren.

g) Die bereits im „Vorbereitungsstadium" der Tetanie und Invagination auftretenden Magendarmstörungen sind als typisch avitaminotische Magendarmstörungen aufzufassen, wie wir solchen in vielfach noch weitaus stärker ausgeprägtem Ausmaß bei anderen Avitaminosen, der Beriberi, der Pellagra, der Erythrodermie begegnen.

h) Die von CORDUA, LAVESSON, RUFF bei Invaginationen beschriebenen enteralen, namentlich im Bereiche des Coecum auftretenden Ödeme erinnern an die „angiospastischen" Ödeme bei Tetanie und sind vermutlich Teilerscheinung einer gewissen allgemeinen Hydrolabilität, die ja eine charakteristische Eigentümlichkeit nahezu aller Avitaminosen ist.

i) Wir begegnen bei Erwachsenen der Tetanie und der Invagination wie auch den bisher bekannten Avitaminosen in größerer Häufigkeit namentlich dort, wo ein gesteigerter Vitaminverbrauch anzunehmen ist, sei es, daß derselbe durch gesteigerte Abgabe wie bei der Gravidität oder Lactation zustande kommt oder mit einem gesteigerten „inneren Verbrauch" in Zusammenhang steht, wie er bei gewissen Infektionskrankheiten, vor allem beim Typhus abdominalis, stattfindet.

j) In deutlichster Weise steht das häufige und geradezu typische Auftreten von latenter und manifester Tetanie beim HERTER-HEUBNERschen Infantilismus mit der bei dieser Krankheit zu beobachtenden schweren Darmresorptionsstörung in Zusammenhang, welche hierbei häufig gleichzeitig auch ein oder mehrere andere avitaminotische Zustände, Skorbut, Xerophthalmie, Osteoporose, Ödemkrankheit in Erscheinung treten läßt. In einem von LEHNDORFF und MAUTHNER beschriebenen Falle wurde daneben auch Auftreten einer Invagination beobachtet.

k) Das gesetzmäßig häufige Auftreten von Invaginationen bei der HENOCHschen Purpura erweckt den Verdacht, daß es sich auch bei dieser um eine Avitaminose handeln könnte, wofür in einzelnen Fällen auch gewisse Anhaltspunkte im Sinne gleichzeitigen Bestehens schwerer Darmresorptionsstörungen

(bei HERTER-HEUBNERschem Infantilismus, bei chronischem Alkoholismus) bestehen. Hinweis auf Befunde von Verminderung der Thrombocytenzahl bei einigen avitaminotischen Zuständen (SHERIF und BAUM) ebenso wie im primären Stadium der anaphylaktoiden Purpura.

7. Die eigenartige geographische Verteilung der Invagination und Tetanie zeigt, was das gehäufte Auftreten beider in England, Amerika und Dänemark anlangt, gute Übereinstimmung miteinander. Beide sind wiederum in den Ländern romanischer Zunge selten. Die Frage, ob die relative Seltenheit der Invagination in Deutschland und Mitteleuropa auch einem relativ selteneren Auftreten der Tetanie daselbst parallel geht oder nicht, erscheint derzeit noch ungeklärt. Das häufigere Auftreten der Invagination in den Ländern angelsächsischer Rasse steht möglicherweise mit gewissen angeborenen oder gezüchteten Rasseeigenschaften in Zusammenhang, vor allem vielleicht mit der durchschnittlichen Hochwüchsigkeit und dem massigeren Körperbau dieser Völker. Vielleicht bestehen auch auf dem Wege der Vererbung durch Züchtung sich geltend machende Zusammenhänge mit dem der Erkrankung an Avitaminosen besonders stark ausgesetzten Seefahrerberuf dieser Nationen. Eine ähnliche Rassenkrankheitsneigung wurde auch beim Skorbut festgestellt. Andererseits sind möglicherweise auch gewisse nationale Ernährungsgewohnheiten in Betracht zu ziehen, wie solche ja auch die Ursache der Beriberi und der Pellagra sind. Auch das kleine Dänemark, in welchem die Invagination auffallend gehäuft auftritt, ist ja schon einmal Schauplatz einer mit bestimmten Ernährungsschädlichkeiten in Zusammenhang stehenden Avitaminose-„Epidemie", der Keratomalacie, gewesen.

8. Die von uns aufgedeckten Beziehungen zwischen Invagination und Tetanie genügen nur, um mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Avitaminosenatur dieser beiden Zustände zu behaupten, nicht aber, um eine Eingliederung der Invagination in den Spasmophiliekomplex mit Sicherheit zu rechtfertigen. Es wäre immerhin möglich, daß es sich bei dem häufigen Zusammentreffen von Invagination mit Tetanie nur um die auch sonst sehr häufig zu beobachtende Kombination zweier verschiedenartiger, wenn auch vielleicht durch Mangel einander verwandter Vitaminkomplexe hervorgerufener Avitaminosen handelt. Die Frage der Zugehörigkeit oder Nichtzugehörigkeit der Invagination zum Spasmophiliekomplex wird nur durch genaue Erforschung des Blutchemismus der Invagination, die Untersuchung der Art der bei derselben bestehenden galvanischen Erregbarkeit, die Aufdeckung der beiden Zuständen zugrundeliegenden Ernährungsschädlichkeit gelöst werden können.

9. Nachdem schon REYHER auf Ähnlichkeiten der Tetanie mit der Beriberi hingewiesen hat, verweist Autor in Form einer vorläufigen Mitteilung auf die anscheinend noch viel größere Ähnlichkeit vieler Tetaniesymptome mit solchen der Pellagra. Da Beriberi und Pellagra durch Mangel von dem B-Vitamin-Komplex angehörenden Vitaminen hervorgerufen werden, stützt dies die bereits von REYHER ausgesprochene Vermutung, daß das Vitamin oder der Vitaminkomplex, dessen Mangel vermutlich der Spasmophilie (vielleicht auch der Invagination) zugrunde liegt, in der Gruppe der dem wasserlöslichen Vitamin-B-Komplex angehörenden Vitamine zu suchen sein dürfte.

V. Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren[1].

Von

MAX GÄNSSLEN-Tübingen[2].

Mit 147 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 276
Einleitung 281
Die technische Durchführung der Untersuchungen und die Wiedergabe der Befunde 282
A. Der feinere Gefäßaufbau der gesunden Niere 288
I. Das arterielle Gefäßsystem 289
1. Die Nierenrinde 289
a) A. arciformis (A. arcuata) S. 289. — b) A. interlobularis S. 293. c) Vasa afferentia S. 297. — d) Freie Rindenäste S. 299. — e) Perforierende Kapselgefäße S. 303. — f) Glomeruli S. 305. — g) Vasa efferentia S. 312. h) Das Capillarsystem der Nierenrinde S. 315.
2. Die BERTINIsche Säule 319
3. Die Grenzschicht 322
4. Das Marklager 328
a) Arteriolae rectae spuriae S. 330. — b) Arteriolae rectae verae S. 335. c) Der Verlauf der geraden Markgefäße S. 344.
II. Das venöse Gefäßsystem 348
III. Schematische Darstellung der normalen Nierengefäße 358
B. Der feinere Gefäßaufbau der kranken Niere 358
1. Akute und subakute Nephritis 360
2. Chronische Nephritis und sekundäre Schrumpfniere (blasser Hochdruck) . 363
Sekundäre Schrumpfniere vom vasculären Typus 373
3. Genuine Schrumpfniere 376
Zusammenfassende Gegenüberstellung der sekundären und genuinen Schrumpfniere 384
4. Hypertension (roter Hochdruck) 388
5. Die Schlängelung der kleinen und kleinsten Arterien 403
6. Arteriosklerotische (benigne) Schrumpfniere 405
7. Hydronephrotische Schrumpfniere 409
8. Niereninfarkt 412
9. Entwicklungsstörungen der Niere 416
Schluß 420

[1] *Die umfangreiche Arbeit von Herrn Professor* GÄNSSLEN *ist vor Herausgabe der neuen Bestimmungen für die Aufnahme von Manuskripten in die Ergebnisse eingelaufen und angenommen worden. Die Annahme dieser Abhandlung, die den Bestimmungen nicht entspricht, als Ausnahmefall anzusehen. Künftighin sind für die Annahme aller Arbeiten die neuen Aufnahmebestimmungen maßgebend.* *Die Herausgeber.*

[2] Meinem Lehrer OTFRIED MÜLLER zu seinem sechzigsten Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

Literatur.

ALLEN: Reconstructions of glomeruli from a case of chronic diffuse glomerulonephritis. Anat. Rec. **34** (1926/27).
ARNOLD: Handbuch der Anatomie des Menschen. Bd. 2, Abt. 1. Freiburg 1847.
ASCHOFF: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena 1928.
BAEHR and RITTER: The arterial supply of the Kidney in nephritis. Arch. of Path. **7** (1929).
BEALE: Über die Vasa recta in den Pyramiden der Nieren. Virchows Arch. **18** (1860).
BEER: Über das Vorkommen zweigeteilter MALPIGHIscher Körperchen in der menschlichen Niere. Z. Heilk. Abt. path. Anat. **24** (1903).
BELLINI: Exercitatio Anatomica de Structura et usu Renum. Opera physic. Med. **1711.**
BERENGARIUS: Carpus: Isagogae breves Argent. 1530.
BERNER: Zur Cystennierenfrage. Virchows Arch. **211** (1913).
BERTIN: Memoire pour servir à l'histoire des Reins. Histoire de l'Académie Royale des sciences. Paris 1744.
BLESSIG: Über die Veränderungen der Niere nach Unterbindung der Nierenarterie. Virchows Arch. **16** (1859).
BÖHM u. DAVIDOFF: Lehrbuch der Histologie des Menschen. Wiesbaden 1898.
BOHN: Zit. nach VOLHARD.
BORST: Der Bau des normalen Glomerulus. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **23** (1931).
BOWMAN: On the structure and use of the malpighian Bodies of the kidney. Philos. trans roy. Soc. Lond. **1842 I.**
BRAUS: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Bd. 2. 1926.
BRIGHT: Die Erkrankungen der Nieren, 1827 u. 1836. SUDHOFF: Klassiker der Medizin Bd. 25. 1916.
BUHL: Zit. nach ZIEGLER.
BUSSE: Über Mißbildungen der Niere. Verh. dtsch. path. Ges. 7. Tagg **1904.**
— Über Cystennieren und andere Entwicklungsstörungen der Niere. Virchows Arch. **17** (1904).
CASTIAUX: La Circulation artérielle du Rein étudiée par la radiographie. Thèse pour l Doctorat en Médecine. Lille 1881.
CEELEN: Über Karnifikation in tuberkulösen Lungen. Virchows Arch. **214** (1913).
CHARCOT et BOUCHARD: Nouvelles recherches sur la pathologie de l'hemorrhagie cérébrale Arch. Physiol. norm. et path. Paris **1** (1868).
CHRZONSZCZEWSKY: Zur Anatomie der Niere. Virchows Arch. **31** (1864).
COLBERG: Zur Anatomie der Niere. Zbl. med. Wiss. **1863.**
DEHOFF: Über die arteriellen Zuflüsse der Capillaren in der Nierenrinde des Menschen Münch. med. Wschr. **1919 I.**
— Über den arteriellen Zufluß des Capillarsystems in der Nierenrinde. Anat. Anz. **5** (1919/20).
— Die arteriellen Zuflüsse des Capillarsystems in der Nierenrinde des Menschen. Virchow Arch. **228** (1920).
DIETRICH: Grundriß der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1927.
DIETRICH, K.: Beiträge zur Pathologie der Arterien des Menschen. Virchows Arch. **27** (1930).
DISSE: BARDELEBENS Handbuch der Anatomie des Menschen, Bd. 7, 1. Jena 1902.
DONDERS: Physiologie des Menschen. Dtsch. Originalausgabe. Leipzig 1856.
DRASCH: Über das Vorkommen zweierlei verschiedener Gefäßknäuel in der Niere. Sitzgsbe ksl. Akademie Wien **76** (1877).
DURIG: Der arterielle Hochdruck. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1923.**
EBBECKE: Gefäßreaktionen und Blutversorgung der Niere. VII. Fortbildungslehrgang übe Herz- und Gefäßkrankheiten und ihre Behandlung. Bad Nauheim. Leipzig: Geor Thieme 1930.
EBNER, v.: KÖLLIKERS Handbuch der Gewebelehre, Bd. 3. 1902.
EHRICH u. SOMMER: Der Nierenglomerulus in Gesundheit und Krankheit. Klin. Wsch **1933.**
ELBE: Die Nieren- und Darmveränderungen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchen in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßsystem. Virchows Arch. **182** (1905).
EPPINGER: Pathogenesis der Aneurysmen. Arch. klin. Chir. **3** (1887).

Eppinger: Die miliaren Hirnarterienaneurysmen. Virchows Arch. **111**, 3 (1888).
Ernst: Arterieller Hochdruck und Venendruck beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1933**.
Ernst u. Weiss: Über das zirkulatorische Minutenvolumen bei der Hypertonie. Z. exper. Med. **68** (1929).
Fahr: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil I. 1925.
Ferrein: Sur la structure des viscères només glanduleux. Hist. de l'Acad. Royal des Sciences, 1749.
Fischer: Die Schleimhäute bei der vasoneurotischen Diathese. Stuttgart: Ferdinand Enke 1931.
Fischer-Wasels: Die funktionellen Störungen des peripheren Kreislaufs. Frankf. Z. Path. **45**, H. 1 (1933).
Frey: Das Mikroskop und die mikroskopische Technik. Leipzig 1863.
— Handbuch der Histologie und Histochemie. Leipzig 1876.
Gänsslen: Über den Gefäßaufbau gesunder und kranker Nieren. Vortr. med. naturwiss. Ver. Tübingen **1929**; Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**.
— Über den Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 5. Tagg **1932**.
Gaskell: Zit. nach Fahr.
Geberg: Über direkte Anastomosen zwischen Arterien und Venen in der Nierenkapsel. Internat. Mschr. Anat. u. Histol. **2** (1885).
Gebhardt: Zum feineren Gefäßaufbau normaler menschlicher Lebern. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33** (1933).
— Über Veränderungen der feineren Lebergefäße bei Hypertension. Dtsch. Arch. klin. Med. **175** (1933).
Gegenbaur: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Bd. 2. 1899.
Gérard: Des Vaisseaux arteriels du rein. J. Anat. et Physiol. **47** (1911).
Gerlach: Zur Anatomie der Niere. Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. **1848**.
— Beiträge zur Strukturlehre der Niere. Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. **1845**.
— Handbuch der allgemeinen und spezifischen Gewebelehre. Mainz 1848/49.
Glaser, Laszlo u. Schürmeyer: Über Durchblutung und Energieumsatz der Niere. Klin. Wschr. **1933**.
Golgi: Annotazioni intorno all' Istologia dei reni dell' nomo e di altri mammiferi e sull' Istogenesi dei canalicoli oriniferi. Rendiconti **5** (1889).
Golubew: Über die Blutgefäße in der Niere der Säugetiere und des Menschen. Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. **10** (1893).
Gruber: Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil I. Berlin: Julius Springer 1925.
— Die Mißbildung der Harnorgane. Schwalbes Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil III. Jena 1927.
Gull u. Sutton: Zit. nach Fahr.
Haller: Elementa Physiologià, Tome 7. Lausanne 1778.
Haller, v.: Bibliotheca anatomica, Bd. 1 u. 2. 1774 u. 1777.
Hanau: Über kongenitale Cystennieren. Inaug.-Diss. Gießen 1890.
Hauch: Über die Anatomie der Nierenvenen. Anat. H. **26 I** (1904).
— Die Arterien der gesunden und kranken Niere im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. **20** (1913).
Heidenhain: Die Wasserabsonderung in der Niere. Hermanns Handbuch der Physiologie, Bd. 5, Kap. 3. 1883.
Heimberger: Beiträge zur Physiologie der menschlichen Capillaren. I. Mitt. Z. exper. Med. **46** (1925). II. Mitt. Z. exper. Med. **49** (1926).
Heitzmann: Die deskriptive und topographische Anatomie des Menschen. Wien: Wilhelm Braumüller 1893.
Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil I. 1925.
Henle: Handbuch der Eingeweidelehre des Menschen, Bd. 2, S. 1873. 1862.
— Zur Anatomie der Niere. Abh. Ges. Wiss. Göttingen, **10** (1861/62).

HERRMANN: Über den Einfluß des Blutdrucks auf die Sekretion des Harns. Sitzgsber. ksl. Akad. Wien **45** (1862).
HERXHEIMER: Über Cystenbildungen der Niere und abführenden Harnwege. Virchows Arch. **185** (1906).
— Über hyaline Glomeruli der Neugeborenen und Säuglinge. Frankf. Z. Path. **2** (1909).
— Niere und Hypertension. Verh. dtsch. path. Ges., 15. Tagg **1912**.
— Gewebsmißbildungen. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil III, Anhang. 1913.
HINMAN: Methods of demonstrating the circulation in general as applied to a study of the renal circulation in particuliar. J. amer. med. Assoc. **81** (1903).
HOU JENSEN: Die Verästelung der Arteria renalis in der Niere des Menschen. Z. Anat. **91** (1930).
HOYER: Beiträge zur anatomischen und histologischen Technik. Arch. mikrosk. Anat. **13** (1877).
HUBER: The arteriolae rectae of the mammalian kidney. Brit. med. J. **2** (1906).
— The arteriolae rectae of the mammalian kidney. Amer. J. Anat. **6** (1906/07).
HÜLSE: Zu VOLHARDS Lehre von der akuten diffusen Glomerulonephritis. Dtsch. med. Wschr. **1920** und zit. nach VOLHARD.
HUSCHKE: Okens Isis, Bd. 21. 1928.
HYRTL: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Wien 1857, 1866, 1870, 1878, 1887.
— Handbuch der praktischen Zergliederungskunst. Wien 1860.
— Über die Injektionen der Wirbeltiernieren und deren Ergebnisse. Sitzgsber. Akad. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **47** (1863).
— Das Nierenbecken der Säugetiere und des Menschen. Denkschr. ksl. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **31** (1872).
— Die Corrosionsanatomie und ihre Ergebnisse. Wien 1873.
ISAACS: Recherches sur la structure et la physiologie du rein. J. de Physiol. **1** (1858).
JACOBJ: Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien. Arch. f. exper. Path. **86** (1920).
— Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydroxylionen. Arch. f. exper. Path. **88** (1920).
— Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer Permeabilitätsänderung der Zellmembranen durch Hydroxylionen. Münch. med. Wschr. **1921 I.**
JOHNSTON: A Reconstruction of a Glomerulus of the Human Kidney. Anat. Anz. **16** (1899).
JORES: Über die Beziehungen der Schrumpfniere zur Herzhypertrophie vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Dtsch. Arch. klin. Med. **94** (1908).
KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1911.
KEY: Bidrag till fragan om nervernas Andningssätt i musklerna. Förhand. skand. naturforsk. nionde Möte (Stockh.) **1865**.
KOELLIKER: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Leipzig 1867.
KOLLMANN: Zur Anatomie der Niere. Z. Zool. **14** (1864).
KOSUGI: Beiträge zur Morphologie der Nierenfunktion. Beitr. path. Anat. **77** (1927).
KREHL: v. MEHRING-KREHL, Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 1. Jena 1920.
KÜLZ: Untersuchungen über das postfoetale Wachstum der Niere. Beitr. path. Anat. **25** (1899).
KÜMMEL: Die Operationen an den Nieren, Nierenbecken und Harnleitern. BIER-BRAUN-KÜMMELS Chirurgische Operationslehre, Bd. 4. 1920.
LANDOIS: Zit. nach KÜLZ.
LANGE: Studien zur Pathologie der Arterien, insbesondere zur Lehre der Arteriosklerose. Virchows Arch. **248** (1924).
— Die Gestalt der Blutcapillaren bei Hypertonie. Arch. klin. Med. **152** (1926).
LANGLEY: The course of the blood of the renal artery. J. of Physiol. **60** (1925).
LEE-BROWN: The renal circulation. Arch. of Surg. 8 (1924).
LENHOSSÉK: Das Venensystem der Niere. Virchows Arch. **68** (1876).
LESCHKE: Histochemische Untersuchungen über die Funktion der Niere und Leber. Kongr. inn. Med. 1914.
LEYDIG: Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Tiere. Frankfurt 1857.

Lieberkühn: Injektionsmethode. Mém. de l'Académie de Berlin, 1748. Zit. nach Hyrtl.
Liek: Experimentelles über den Kollateralkreislauf in der Niere. Dtsch. Z. Chir. **93** (1908).
— Die arteriellen Kollateralbahnen der Niere. Virchows Arch. **220** (1915).
— Ein weiterer experimenteller Beitrag zur Frage des arteriellen Kollateralkreislaufs der Niere. Arch. klin. Chir. **106** (1915).
Lindemann: Über die Ausschaltung der Nierenglomeruli. Z. Biol. **42** (1901).
Loeschke: Zit. nach Volhard.
Löhlein: Zit. nach Fahr.
Löwenfeld: Studien über Ätiologie und Pathogenese der spontanen Hirnblutungen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1886.
— Zur Lehre von den Miliaraneurysmen des Gehirns. Wien. med. Wschr. **1887**, Nr 47.
Lubarsch: Zit. nach Gruber.
Ludwig: Beiträge zur Lehre vom Mechanismus der Harnsekretion. Diss. Marburg 1843.
— Nieren und Harnbereitung. Wagners Handwörterbuch der Physiologie. 1844.
— Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 2. 1861.
— Einige neue Beziehungen zwischen dem Bau und der Funktion der Niere. Sitzgsber. ksl. Akad. Wien **48**, 2 (1863).
— Von der Niere. Strickers Handbuch, Bd. 1/2. Leipzig 1871.
— u. Zawarykin: Zur Anatomie der Niere. Sitzgsber. ksl. Akad. Wien **48**, 2 (1863).
Luschka: Die Anatomie des menschlichen Bauches. Tübingen 1863.
MacCallum: The arterial blood supply of the mammalian kidney. Amer. J. Anat. **38** (1926).
Malpighii: Opera omnia Londini, 1686.
Mayer-List: Über Cysto-Mikroskopie. Dtsch. Arch. klin. Med. **174** (1933).
Moberg: Anzahl und Größe der Glomeruli renales beim Menschen, nebst Methoden, diese zahlenmäßig festzustellen. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **18** (1929).
Möllendorff, v.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 7, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1930.
— Einige Beobachtungen über den Aufbau des Nierenglomerulus. Z. Zellforsch. **6** (1928).
Monro: Gefäßinjektionen. Essays of the Med. Society at Edinburgh 1733. Zit. nach Hyrtls Zergliederungskunst. Wien 1860.
Moore: The circulation of the normal human kidney. Anat. Rec. **40** (1928).
Morison: A study of the renal circulation, with special reference to its finer distribution. Amer. J. Anat. **37** (1926).
Müller, J.: Über Nebenkiemen und Wundernetze. Müllers Arch. Anat. Physiol. u. wiss. Med. **1840**.
Müller, Dr. Johannes: De Glandularum Secernentium Structura Penitiori. Lipsiae 1830.
Müller, O.: Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
Müller u. Hübener: Über Hypertonie. Dtsch. Arch. klin. Med. **149** (1925).
— u. Parrisius: Die Blutdruckkrankheit. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.
Mylius: Funktionelle Veränderungen am Gefäßsystem der Netzhaut. Berlin: S. Karger 1928.
Neuburger: Geschichte der Medizin, Bd. 1 u. 2. Stuttgart 1911.
Nordmann: Die pathologisch-anatomischen Folgen des chronischen arteriellen Hochdrucks. Krkh.forsch. **7** (1929).
— Kreislaufstörungen und pathologische Histologie. Erg. Kreislaufforsch. **4** (1933).
Peter: Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. Jena 1927.
Pfeifer: Die Angioarchitektonik der Großhirnrinde. Berlin 1928.
— Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns. Berlin 1930.
Pohl: Über Ausreifung der Niere. Diss. Greifswald 1909.
Ponfick: Über Hydronephrose. Beitr. path. Anat. **49** (1910).
Prenant: Traité d'histologie, 1911.
Rauber-Kopsch: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 9. Aufl. 1911.
Retzius: Über die Gefäßverbreitung in den Nieren. Virchows Arch. **15** (1858).
Ribbert: Beiträge zur Kenntnis der Niereninfarkte. Arch. Anat., Physiol. u. klin. Med. **155**.
Richards and Plant: Urine Formation in the Perfused Kidney. Amer. J. Physiol. **59** (1922).

RICKER: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin 1927.
RIGO: Untersuchungen über die postmortale Durchströmungskapazität des Nierenblutgefäßsystems bei verschiedenen Erkrankungen. Frankf. Z. Path. **31** (1925).
ROSENBLATH: Über die apoplektiforme, nicht embolische und vorwiegend unblutige Hirnerweichung und über Arterio-capillary fibrosis. Z. klin. Med. **106** (1927).
SCAGLIOSI: Über Glomerulusanomalien. Virchows Arch. **150** (1897).
SCHÄFER: The Essentials of Histology. London 1910.
SCHEERER u. ERNST: Hypertension und Augenhintergrund. Dtsch. Arch. klin. Med. **174** (1933).
SCHMAUS-HERXHEIMER: Grundriß der pathologischen Anatomie. Wiesbaden 1912.
SCHMEHLE: Über den Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren. Diss. Tübingen 1931.
SCHÜLE: Über den feineren Gefäßbau der gesunden und kranken menschlichen Leber. Diss. Tübingen 1932.
SCHUMLANSKY: De Structura Renum, 1788.
SCHWARTZ: Die Arten der Schlaganfälle des Gehirns und ihre Entstehung. Monographien Neur. **1930**, H. 58.
SCHWEIGGER-SEIDEL: Die Niere des Menschen und der Säugetiere in ihrem feineren Bau. Halle 1865.
SPALTEHOLZ: Coronararterien und Herzmuskel. Dtsch. med. Wschr. **1907**.
— Über das Durchsichtigmachen von menschlichen und tierischen Präparaten und seine theoretischen Bedingungen. Leipzig: S. Hirzel 1914.
— Handatlas der Anatomie des Menschen, Bd. 2. 1922.
STEFKO: Über einige Besonderheiten der histologischen Struktur der Kirgisenniere vom Gesichtspunkt der Entwicklungsmechanik. Arch. Entw.mechan. **108** (1926).
STEIN: Die Harn- und Blutwege der Säugetierniere. Würzburg. med. Z. **6** (1865).
STEINACH: Studien über den Blutkreislauf der Niere. Sitzgsber. ksl. Akad. Wien **90** (1884).
STEUDENER: Nonnulla de Penitiore Renum Structura et Physiologica et Pathologica. Diss. Halle 1864.
STÖHR: Lehrbuch der Histologie 1929.
STÖRK: Beitrag zur Nierenpathologie. Verh. dtsch. path. Ges., 15. Tagg 1912.
STROHE: Nierenveränderungen bei den sog. Ernährungsstörungen der Säuglinge. Virchows Arch. **265** (1927).
SZYMONOWICZ: Lehrbuch der Histologie 1921.
TANNENBERG u. FISCHER-WASELS: Die lokalen Kreislaufstörungen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von BETHE-BERGMANN, Bd. 7, 2. Berlin 1927.
TEREG: Der uropoetische Apparat. ELLENBERGERs Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere, Bd. 2. 1911.
TESTUT: Traité d'Anatomie humaine. Paris 1901.
THOMA: Zur Kenntnis der Zirkulationsstörungen in den Nieren bei chronischer interstitieller Nephritis. 1. u. 2. Mitt. Virchows Arch. **71** (1877).
— Über kompensatorische Endarteriitis. Virchows Arch. **112** (1888).
TOLDT: Untersuchungen über das Wachstum der Nieren des Menschen und der Säugetiere. Sitzgsber. ksl. Akad. Wien III, **69** (1874).
— Lehrbuch der Gewebelehre. Stuttgart 1877 u. 1888.
TOYNBEE and DONNELL: In Isaacs J. de Physiol. **1** (1858).
TRAUT: The structural unit of the human kidney. Contrib. to Embryol. **15** (1923).
TÜRK: Über Degeneration der Nierenzellen bei dauerndem Abschluß der Zirkulation. Beitr. path. Anat. **56** (1913).
VERHEYEN: Anatomia corp. humani. Coloniae 1712.
VESALIUS: De humani corp. fabrica. Basil 1555.
VIMTRUP: On the number, shape structure and surface area of the glomeruli in the kidneys of man and mammals. Amer. J. Anat. **41** (1928).
VIRCHOW: Einige Bemerkungen über die Zirkulationsverhältnisse in den Nieren. Virchows Arch. **12** (1857).
VOLHARD: Der arterielle Hochdruck. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wien **1923**.
— Über die Pathogenese der Nephritis. Krkh.forsch. **1** (1925).
— BERGMANN-STAEHELINs Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 6, Teil 1 u. 2. 1931.

Weitz: Zur Ätiologie der genuinen oder vasculären Hypertension. Z. klin. Med. **96** (1923).
— Beitrag zur Prognose der essentiellen Hypertension. Münch. med. Wschr. **1926**.
— Diskussionsbemerkung. Verh. Kongr. inn. Med. **41** (1929).
Westphal: Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdrucks. I. Die paradoxe Gefäßreaktion auf Abschnürung bei arteriellem Hochdruck. II. Experimentelle Erzeugung von arteriellem Hochdruck durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen. Z. klin. Med. **101** (1925).
— IV. Cholesterin als tologene Substanz der genuinen Hypertension im Zusammenspiel mit anderen Entstehungsbedingungen. — V. Die funktionelle Prüfung des Blutdrucks mit Adrenalin bei genuiner Hypertension und bei Nephrosen. Z. klin. Med. **101** (1925).
— u. Herrmann: Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdrucks. III. Über den Einfluß des Cholesterins auf die Kontraktionsfähigkeit des isolierten Arterienstreifens. Z. klin. Med. **101** (1925).
Winslow: Exposition anatomique de la structure du corp humain. Paris 1766.
Ziegler: Über die Ursachen der Nierenschrumpfung nebst Bemerkungen über die Unterscheidung verschiedener Formen der Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **25** (1880).
Zimmermann: Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **18** (1929).
Zondek: Das arterielle Gefäßsystem der Niere und seine Bedeutung für die Pathologie und Chirurgie der Niere. Arch. klin. Chir. **59** (1899).
Zumstein: Über Korrosionspräparate. Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **1890**.

Einleitung.

Auf Anregung von Otfried Müller habe ich mich vor 6 Jahren in Fortsetzung der capillarmikroskopischen Studien an der *Tübinger Klinik* an die Aufgabe gemacht, den Gefäßaufbau innerer Organe zu studieren. Wir hatten seit Jahren gelernt, mit dem Capillarmikroskop die Gefäße der Haut und der zugänglichen Schleimhäute zu betrachten und die beiden in den letzten Jahren aus der Klinik hervorgegangenen Monographien von L. Fischer über „Die Schleimhäute bei der vasoneurotischen Diathese" und von O. Müller und W. Parrisius über „Die Blutdruckkrankheit" sind ein neuer Beweis dafür, wie tief man mit dem Capillarmikroskop in die Gefäßprobleme eingedrungen ist und sie gefördert hat. Die dort veröffentlichten schönen Bilder zeigen auch, wie mit der Entwicklung und Verbesserung der Technik die Wiedergabe des im Mikroskop geschauten Bildes gelungen ist. Aber es blieb eine große Lücke, solange die inneren Organe unseren Blicken entzogen waren, und die galt es auszufüllen. Es bedurfte daher neuer Wege, um auch diese Gebiete einer solchen Gefäßforschung zugänglich zu machen. Wir versuchten dieses Ziel zu erreichen durch Verwendung des Spalteholzschen Aufhellungsverfahrens, das durch die Ausstellung „Der durchsichtige Mensch" ja allgemein bekannt geworden ist. Sein bahnbrechendes Verfahren beruht darauf, daß durch geeignete Injektions- und Aufhellungsmethoden die Blutgefäße des menschlichen Körpers zur Darstellung gebracht werden. Während das Ziel und der Erfolg von Spalteholz vor allem in der Erforschung und Darstellung der *größeren* Gefäße des *normalen* menschlichen Körpers lag, haben wir uns die Erforschung des *feineren* Gefäßsystems *gesunder und kranker* Organe zum Ziel gesetzt. Das für die Makroskopie ausgearbeitete Verfahren haben wir also für die Mikroskopie nutzbar gemacht. Dabei hat sich gezeigt, daß das Verfahren auch auf diesem Gebiet für die Lösung von Raumproblemen einzigartig ist.

Durch die Aufhellung der Organe und eine dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt angepaßte Injektion sind wir in die Lage versetzt, beliebig dicke

Schnitte herzustellen und uns bei stereoskopischer Betrachtung in wunderbarer Weise einen Einblick in den Gefäßaufbau zu verschaffen. Wir bekommen so Bilder vom Gefäßbaum, wie man sie noch nie gesehen hat und können sie auch leicht photographisch festhalten. Durch vergleichende Betrachtung der normalen und der durch Krankheitsprozesse veränderten feineren Blutgefäße suchten wir festzustellen, welche Bedeutung solchen Gefäßveränderungen bei bestimmten Organerkrankungen zukommt.

Wir waren uns klar darüber, daß bei dieser neuen Arbeitsrichtung an toten Organen, im Gegensatz zur Capillarmikroskopie am Lebenden, die Möglichkeit physiologischer Studien genommen war. Aber die Welt der Morphologie schien groß und anziehend genug, um sie zu erforschen. Auch zeigte sich bald, daß diese auf größere Übersichten gerichtete Arbeitsweise einen unbestreitbaren Wert behielt gegenüber der üblichen, in die allerfeinsten Details gehenden Untersuchungsmethodik. Nach anfänglichen Tierversuchen habe ich diese Arbeiten nun seit über 5 Jahren durchgeführt und aus der Fülle des in der bezeichneten Weise vorbereiteten Materials zunächst die Nieren herausgegriffen. Es hatte sich bald gezeigt, daß gerade die Nieren mit ihrem abgeschlossenen Gefäßsystem in besonderem Maße sich für diese Gefäßforschung eigneten und die komplizierte Durchblutung dieses Organs ließ die unternommene Aufgabe auch besonders lohnend und aussichtsreich erscheinen.

Eine Veröffentlichung des durch gründliche Verarbeitung von 160 gesunden und kranken Nieren entstandenen riesigen Materials ist bisher noch nicht erfolgt; es wurde lediglich in Vorträgen im Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Verein Tübingen im Mai 1929, auf dem Kongreß für Innere Medizin im Jahr 1931 und auf der Kreislauftagung in Tübingen 1932 von den Ergebnissen dieser Gefäßforschung berichtet.

Die vorliegende Schrift enthält ein sehr reiches Bildermaterial, das der entstandenen Sammlung von einigen tausend Aufnahmen entnommen ist. Ich halte diese ausgewählten schönen Bilder der Überlieferung für Wert, weil sie dem Forscher gleichermaßen wie dem Praktiker und Studenten überaus interessante und lehrreiche Aufschlüsse geben über die feinere Gefäßarchitektur gesunder und kranker Nieren. Vor allem ihre Wiedergabe als Projektion des Negativbildes, wie sie sich besonders für die Vorlesungen eignet, ist sehr eindrucksvoll. Allerdings vermögen diese Aufnahmen das im binokularen Mikroskop geschaute, wunderbare plastische Gefäßbild nur recht unvollkommen wiederzugeben.

Die technische Durchführung der Untersuchungen und die Wiedergabe der Befunde.

Ehe ich über die Einzelheiten meiner Technik berichte, erscheint mir ein kurzer historischer Rückblick über die Entwicklung der Nierengefäßinjektion von Interesse. Ein solcher Rückblick zeigt, daß die Injektionskunst schon frühzeitig ausgeübt wurde und wir erfahren, aus alten Quellen schöpfend, daß BERENGARIUS, der als einer der ersten Sektionen an menschlichen Leichen ausführte, auch als erster sich mit Injektionsversuchen der Niere beschäftigte (1521). Da noch kein Mikroskop erfunden war, mußte die Deutung seiner Versuchsergebnisse sich in bezug auf das feinere Gefäßsystem in Spekulationen verlieren. Erst BELLINI (1662) und der verdienstvolle Schöpfer der mikroskopischen

Anatomie MALPIGHI (1687) haben unter Benützung des Mikroskops — Erfindung um 1600 — mit großem und bleibendem Erfolg auf diesem Gebiete gearbeitet. In der Folgezeit haben sich dann noch viele Forscher dieses Verfahrens bedient, um über die Gefäß- und Kreislaufverhältnisse der Niere eine Klärung herbeizuführen. Einen gewissen Höhepunkt scheint die Injektionskunst im 18. Jahrhundert erreicht zu haben, als ihr Meister FREDERIC RUYSCH in Amsterdam (1725) mit seinen Injektionspräparaten überall Bewunderung erregte und den Grund für die anatomischen Museen legte. Etwa um die gleiche Zeit wirkte MONRO in England (1733) und LIEBERKÜHN in Deutschland (1748). Beide waren ebenfalls gute Techniker, die sich vor allem in der Injektion des feinen Gefäßsystems hervortaten und im Gegensatz zu RUYSCH auch ihr Verfahren der Öffentlichkeit bekanntgaben.

Wenn auch die Publikationen aus der alten Zeit zum großen Teil heute nur historisches Interesse besitzen — zumal man eine Vorstellung vom Nierenkreislauf überhaupt noch nicht hatte —, so sind durch die genannten markanten Arbeiten ohne Zweifel doch schon ganz große Fortschritte in der feineren Nierengefäßforschung erzielt worden (Entdeckung des Glomerulus!).

Die weitere Entwicklung auf diesem Gebiete möchte ich durch die Namen einiger berühmter Forscher kennzeichnen, die gleichfalls mit Injektionsmethoden gearbeitet haben. Ich nenne den französischen Anatomen BERTIN (1744), der in seiner Abhandlung schon sehr zutreffende Bilder von den Arterienästen der Niere gibt und als erster Anastomosen zwischen denselben ablehnt; außerdem hat er die nach ihm benannten Columnen und deren Gefäßversorgung beschrieben (sein gleichfalls in Paris wirkender Zeitgenosse ist FERREIN, nach dem die Markstrahlen, Processus medullares Ferreini, benannt sind). Ferner den russischen Forscher SCHUMLANSKY (1788), der Luft oder alkoholische Farblösungen injizierte und die Verbindung zwischen Arterien und Venen der Rinde, das „Spinngewebsnetz" des Capillarkreislaufs entdeckte. Auch hat SCHUMLANSKY erneut auf die Glomeruli aufmerksam gemacht, die seit MALPIGHI nicht mehr gefunden wurden und in Vergessenheit geraten waren. Etwas später kommt HUSCHKE (1828) auf Grund seiner Injektionen zur Annahme eines arteriellen und venösen Capillarnetzes und beschreibt als erster das aus dem übrigen Netzgewebe der Rinde entspringende *langmaschige* Capillarnetz des Markes. Der von ihm eingenommene Standpunkt, daß alle Zweige der Pulsader zu den MALPIGHIschen Körperchen ziehen, war von weittragender Bedeutung und hat später eine große wissenschaftliche Diskussion zur Folge gehabt. Sein Ausspruch, „daß der Bau der Säugetier- und Menschenniere bloß klar wird durch Einspritzungen", hat sich im Laufe der Jahrhunderte immer mehr bewahrheitet. Sein Zeitgenosse J. MÜLLER (1830) bildet als erster das Capillarnetz der Rinde ab und findet das Bläschen, in dem das MALPIGHIsche Körperchen frei aufgehängt ist, ohne allerdings einen Zusammenhang zwischen freiem Kapselraum und Tubulus zu sehen. Erst BOWMAN (1842) blieb es vorbehalten, die Verhältnisse der Glomeruluskapsel vollends zu klären und durch Injektionen ihre Fortsetzung in den Tubulus contortus festzustellen. In seinem Werke belegte er diesen Fund mit ausgezeichneten Abbildungen. Damit war der Glomerulus als drüsiges Ausscheidungsgebilde erkannt, der alte MALPIGHIsche Gedanke glänzend bestätigt und der Boden für richtige Vorstellungen von der Harnsekretion geschaffen.

Da die wichtigsten Arbeiten des letzten Jahrhunderts in den Kreis meiner späteren Betrachtungen einbezogen sind, so möchte ich damit die geschichtliche Entwicklung, die die feinere Nierengefäßforschung mit Hilfe der Injektionskunst genommen hat, beschließen. Allerdings nicht ohne den Hauptinjektor des vorigen Jahrhunderts, JOSEF HYRTL, noch besonders hervorzuheben, der sich in seinen verschiedenen Werken um die allgemeine Nierengefäßforschung so große Verdienste erworben hat. Wer Einzelheiten seiner glänzenden Technik erfahren möchte, der lese die einschlägigen Kapitel seines Handbuches der praktischen Zergliederungskunst.

Das Verfahren des *Durchsichtigmachens* hat natürlich auch seine Vorläufer in der Geschichte gehabt, aber das Vorgehen von SPALTEHOLZ ist doch so neuartig und hinsichtlich des Erfolges einzigartig, daß ich auf einen historischen Überblick hier verzichten kann. Die Grundzüge der technischen Durchführung solcher Untersuchungen sind von SPALTEHOLZ in seiner Abhandlung „Über das Durchsichtigmachen von menschlichen und tierischen Präparaten" (Leipzig: S. Hirzel 1911) niedergelegt worden. Zu welchen Prachtstücken SPALTEHOLZ mit seinem kombinierten Injektions- und Aufhellungsverfahren gelangte, ist allgemein bekannt und hat überall Staunen erregt. Unter Hinweis auf die dortigen Angaben kann ich mich daher kurz fassen, brauche bloß das Wesentliche erwähnen oder etwaige Abweichungen unseres Verfahrens kennzeichnen. Man muß darnach streben, die Organe recht frühzeitig nach Eintritt des Todes zur Injektion zu bekommen, um postmortale Veränderungen möglichst auszuschließen. Je rascher man injizieren kann, um so besser werden nachher auch die Präparate. Ich habe deshalb öfters die Nieren noch in der Klinik injiziert und zwar direkt in situ von der Aorta aus. Das ist wohl das beste Verfahren. Leider läßt sich das aber aus äußeren Gründen und bei Berücksichtigung der Interessen und Kompetenzen des Pathologen nicht regelmäßig durchführen. Aus diesem Grunde war ich meist gezwungen, herausgenommene Nieren zu injizieren, deren Arteria renalis unmittelbar am Abgang von der Aorta abgetrennt war. Im Laufe der verflossenen 6 Jahre habe ich auf diese Weise ein Material von 160 gesunden und kranken Nieren verarbeiten können, das mir in freundlicher Weise vom hiesigen pathologischen Institut und dem des Katharinenhospitals in Stuttgart überlassen wurde.

Während bei SPALTEHOLZ zur Darstellung des groben Gefäßsystems dickflüssige Lösungen — wie 15—25%ige Leimlösungen oder TANDLERs kaltflüssige Gelatine — zur Verwendung kamen, mußten wir uns in Anpassung an unsere Fragestellung eine dünnere Injektionsflüssigkeit wählen. Die Verschiedenheit der Ziele brachte also bei uns eine gewisse Modifizierung der dort beschriebenen Technik mit sich. Für *unsere* Zwecke hat sich eine Berlinerblaulösung (nach KAISERLING-CEELEN) mit folgender Zusammensetzung am besten bewährt:

Berlinerblau	100,0
Glycerin	400,0
Formol. konz. . . .	300,0
Aqua dest. ad . . .	2000,0

Mit dieser Injektionsflüssigkeit gelang es leicht die feineren Gefäße und das Capillarsystem zu injizieren, zumal wenn diese Lösung vor Verwendung noch erwärmt wurde, um ihre Durchgängigkeit zu steigern. Die Injektion wurde je nach der gestellten Aufgabe mit kleineren oder größeren Spritzen

ausgeführt, die mit langen, eigens dafür hergestellten, grobkalibrigen Aufsätzen versehen waren. Für gewöhnlich wurden größere Spritzen mit einem Fassungsvermögen von 100—200 ccm verwendet. Diese Methode hat sich bei Bearbeitung der Nieren am zweckmäßigsten erwiesen. Zuletzt wurde auch eine größere Anzahl von Nieren in Verbindung mit einem Blutdruckapparat injiziert, so daß jederzeit der Injektionsdruck festgestellt werden konnte. Dabei stellte sich heraus, daß zur Erzielung einer guten Füllung der normale Blutdruck nicht immer ausreichte, sondern ein Druck von 180—200 mm Hg notwendig war, bei kranken Nieren wurde der Druck sogar bis auf 250 und 300 mm Hg gesteigert. Die Injektion wurde solange fortgesetzt, bis ein deutlicher Strom der injizierten Flüssigkeit aus den Venen herausfloß. Diese Forderung konnte allerdings bei kranken Nieren trotz Anwendung eines hohen Drucks nicht immer erfüllt werden. Am Schlusse wurden die Gefäße in der Regel nicht abgebunden.

Wenn man ein großes Material gesunder und kranker Nieren injiziert, so bekommt man schon bei der Injektion allein recht interessante Aufschlüsse. Bei gesunden Nieren hat man den Eindruck, daß mit einer ruhigen und gleichmäßigen Injektion fast beliebige Quantitäten der Farblösung durchgespült werden können. Das dabei sich ergebende Fassungsvermögen der normalen Niere beträgt 70—150 ccm, schwankt also innerhalb einer beträchtlichen Breite, was schon in der Verschiedenheit von Größe (10 : 5 : 3,7 bis 12 : 6 : 4) und Gewicht (120—200 g) seine Erklärung findet. Die Angaben über das Fassungsvermögen sind als Annäherungswerte zu betrachten, weil seine Bestimmung nicht frei von Fehlerquellen ist und es sich ja um ein totes Organ handelt. Wir bestimmten die Menge der injizierten Farblösung und ebenso die Menge, die zur Vene herausgeflossen war. Die Differenz entsprach dem in der Niere verbliebenen Rest von Farblösung, der dem Fassungsvermögen gleichgesetzt wurde, wenn sich später beim Längsschnitt der Niere eine gute Injektion herausstellte. Diese Feststellung ist notwendig, weil natürlich nicht immer eine völlige Durchströmung des Organs mit der Injektionsflüssigkeit gelingt, so daß auf dem Durchschnitt solcher Nieren bisweilen keilförmige Ausschnitte, anämischen Infarkten vergleichbar, nicht injiziert sind. Schwierigkeiten ergaben sich für die Injektion vor allem bei kranken Nieren. Bei chronischen Nephritiden, mehr noch bei hochgradigen Nephrosklerosen bringt man trotz starken Drucks nicht viel von der Farblösung in die Niere hinein (20—50 ccm). Daraus wird man ganz allgemein schließen können, daß in solchen Fällen das Fassungsvermögen außerordentlich vermindert ist. Ähnlich verhält es sich in schweren Fällen von akuter Nephritis mit Oligurie oder Anurie, wo man mehr auf Unwegsamkeit der Blutgefäße wird schließen müssen. Der krasse Gegensatz zum gesunden Organ wird noch vervollständigt, wenn bald der Punkt erreicht ist, wo man auch bei höchster Druckanwendung nichts mehr in die kranke Niere hineinpressen kann. Wir bekommen auf diese Weise eine ganz eindrucksvolle Vorstellung von den gewaltigen Hindernissen, die derartige Erkrankungen für den Blutkreislauf mit sich bringen. Eine Blutdrucksteigerung scheint im Leben die naturnotwendige Folge dieser Nierenkrankheiten und die Voraussetzung für eine einigermaßen gute Durchblutung dieses lebenswichtigen Organs. Wie stark die Blutzirkulation in kranken Nieren gestört ist, zeigen auch die Durchströmungsversuche von Rigo, der die postmortale Durchströmungskapazität

in der Zeiteinheit von 5 Minuten mit Pferdeserum prüfte. Das Ergebnis war ganz ähnlich, insofern bei chronischer Glomerulonephritis und sekundärer Schrumpfniere eine abnorm niedrige Durchströmungskapazität von 2—24 ccm festgestellt wurde, während das normale Maß 90—200 ccm Serum betrug. Man wird nicht bestreiten können, daß uns derartige, nach dem Tode ausgeführte Untersuchungen einen relativ guten Eindruck geben von der im Leben gezeigten Funktionsstörung solcher Organe.

Beim Verfahren des Durchsichtigmachens habe ich mich ursprünglich genau an den von SPALTEHOLZ eingeschlagenen Weg gehalten und die Organe in toto aufgehellt. Die Verarbeitung der injizierten Nieren nimmt demnach folgenden Gang: Nach der Injektion werden die Organe für 3—4 Wochen zur Fixierung in 4%ige Formalinlösung gebracht. Dann werden sie für 2—6 Tage in fließendem Wasser ausgewässert und für 1—2 Tage in destilliertem Wasser ausgewaschen. Da die Endflüssigkeiten, in die die Präparate zur Aufhellung am Schlusse verbracht werden, sich nicht mit Wasser vermischen, so müssen die Organe in steigendem Alkohol sorgfältig entwässert werden. Das geschieht je nach Größe durch einen Aufenthalt von 12—48 Stunden in steigendem Alkohol von 50%, 70%, 90% und 96%. Dann kommen die Stücke noch für 2 Tage in absoluten Alkohol, der durch ausgeglühtes Kupfersulfat ganz wasserfrei gemacht ist. Danach werden die Präparate in Benzol übertragen und die Benzollösung zweimal gewechselt, damit die Endlösungen nicht durch den Alkohol verunreinigt werden. Nun werden die Organe in die Endflüssigkeit eingelegt, deren Zusammensetzung aus 5 Gewichtsteilen Wintergrünöl und 3 Gewichtsteilen Benzylbenzoat sich bei uns bestens bewährt hat. Etwaiger Luft- oder Benzolgehalt wird schließlich durch Evakuieren unter einer Luftpumpe entfernt. Da das Schneiden der so aufgehellten Präparate gewisse Schwierigkeiten machte, mußten wir uns dazu entschließen, die Schnitte auf dem Wege über das Celloidinverfahren herzustellen. Aus diesem Grunde mußte man die in Celloidin einzubettenden Stücke in absoluten Alkohol zurückbringen, um sie dann in bekannter Weise nach dem Celloidinverfahren weiter zu verarbeiten. Die so gewonnenen Schnitte wurden nach Entfernung des Celloidins wieder über Benzol in die SPALTEHOLZsche Endlösung gebracht. Zum Unterschied gegenüber der Aufhellung der ganzen Organe vollzieht sich das Durchsichtigmachen von einzelnen Schnitten sehr viel rascher. Aus diesem Grunde und um das Verfahren zu verbilligen, nehmen wir jetzt den üblichen Weg über die Celloidineinbettung und hellen nur noch die Schnitte und nicht mehr die ganzen Organe auf. Dieser Weg ist der von uns betriebenen, feineren Gefäßforschung besser angepaßt.

Soweit ich aus der Literatur ersehe, ist gleichzeitig nur an zwei Stellen, von PFEIFER in Leipzig und von HOU JENSEN in Kopenhagen mit ähnlichen Methoden, allerdings an kleinem Material gearbeitet worden. In den beiden letzten Jahren hat dann außerdem mein Mitarbeiter GEBHARDT unser großes injiziertes Lebermaterial verarbeitet, und seine Ergebnisse in der feineren Lebergefäßforschung sind teilweise bereits veröffentlicht.

Bei Anwendung des gewöhnlichen SPALTEHOLZschen Aufhellungsverfahrens sind wir für die Darstellung der größeren Gefäße an keine Schnittdicke gebunden, weil die dabei verwendete Injektionsflüssigkeit (Leimlösungen s. oben) nicht in die feinsten Gefäße eindringt. Wenn wir solche Schnitte betrachten, wird uns

nicht die Durchsichtigkeit und Übersicht durch eine zu dichte Capillarinjektion gestört sein. In den Fällen, wo das Interesse mehr auf größere Gefäße gerichtet ist, wird man also auch mit Vorteil von dem ursprünglichen Verfahren Gebrauch machen. Wir haben daher solche Injektionen mit dickeren Lösungen, z. B. TANDLERS kaltflüssiger Gelatine [Berlinerblau 200,0, Kal. jod. 110,0, Sol. gelatini (5%) ad 2000,0] zur Ergänzung herangezogen, wenn wir größere Übersichten über den ganzen Gefäßbaum haben wollten. Bei der Darstellung des feineren Gefäßsystems, wo wir die Berlinerblaulösung nach KAISERLING-CEELEN zur Injektion verwendeten, dringt die Farblösung überall in das Capillarsystem ein, so daß die Durchsichtigkeit der aufgehellten Schnitte an der Dichte des injizierten feinsten Gefäßsystems seine Grenzen findet. Daraus ergibt sich, worauf schon VIRCHOW, SCHWEIGGER-SEIDEL u. a. hingewiesen haben, daß für manche Spezialfragen eine unvollkommene Injektion gewisse Vorzüge besitzt. Ja sogar uninjizierte Präparate haben sich uns für die reine Beobachtung in vielen Fällen geeignet erwiesen, weil trotz Aufhellung die Struktur des Gewebes deutlich erkennbar ist. Für die photographische Wiedergabe kommen solche Präparate allerdings weniger in Frage, da die Kontraste nicht deutlich genug sind. Im ganzen kann man sagen, daß wir die extrem dicken Schnitte für die Beobachtung der feineren Nierengefäße nicht brauchen können. Für unsere Studien in der vorliegenden Arbeit haben sich je nach Fragestellung und Injektion 40—1500 μ dicke Schnitte als zweckmäßig erwiesen.

Zur Betrachtung der so gewonnenen Schnitte verwendeten wir ausschließlich ein binokulares Mikroskop, in dem die Gefäßbilder besonders schön und plastisch herauskamen. Bei der vollkommenen Durchsichtigkeit der Objekte war es jederzeit möglich, die Präparate auch von der Gegenseite oder, auf die Kante gestellt, von verschiedenen Seiten aus zu betrachten und damit seine Beobachtungen zu ergänzen und zu kontrollieren. Das ist in Streitfragen besonders wertvoll und erlaubt fast immer sichere Entscheidungen. Im übrigen haben wir unsere Ansicht nicht auf Einzelbefunde aufgebaut, sondern stets durch mehrere einander entsprechende Befunde den Beweis erbracht. Das fiel um so leichter, als ich es stets mit J. HYRTL gehalten habe, so viel wie möglich zu injizieren, um unter der großen Anzahl von Objekten das brauchbarste auswählen zu können. Die Wiedergabe dieser Bilder erfolgte mit einer modernen mikrophotographischen Einrichtung von Zeiß-Jena (Horizontal-Vertikalkamera 18 : 24). Für die Übersichtsbilder wählten wir meist ein Format von 9 : 12 und je nach dem darzustellenden Objekt eine 5—120fache Vergrößerung. Bei stärkeren Vergrößerungen geht die Tiefenschärfe verloren und wir kommen an die Grenze der optischen Möglichkeiten. Dasselbe ist der Fall, wenn bei unseren großen Übersichtsaufnahmen die Schnittdicke von etwa 1200—1500 μ überschritten wird, auch wenn wir nur eine schwache, etwa 5—7fache Vergrößerung anwenden. Die Gesetze mikrophotographischer Optik, die eine bestimmte Beziehung zwischen Vergrößerung und Schnittdicke vorschreiben, engen uns aber bei Bearbeitung des Nierenmaterials kaum ein, und wir können mit den vorhandenen Möglichkeiten photographischer Darstellung sehr gut auskommen. Kleinere Ausschnitte aus dem Capillarsystem wurden durch Aufnahmen mit dem Phoku, der schon seit langen Jahren bei unserer Capillarphotographie Verwendung findet, je nach Bedarf mit einer 30—124fachen Vergrößerung und im Format $4^1/_2$: 6 festgehalten.

Die vorliegende Schilderung gibt einen Eindruck von den notwendigen technischen Vorarbeiten für die neue von uns betriebene Gefäßforschung. Der Kundige weiß, daß bei dem eingeschlagenen mühevollen Verfahren zwischen der Injektion der Leichenorgane und dem fertigen Bild ein langer Weg liegt, der immerhin 6—8 Wochen in Anspruch nimmt.

A. Der feinere Gefäßaufbau der gesunden Niere.

Die Architektur des *groben* Gefäßsystems der menschlichen Niere wurde bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts durch den Wiener Anatomen JOSEF HYRTL mit Hilfe der von ihm zu neuer Blüte entwickelten Korrosionsanatomie gründlich erforscht. Es gelang ihm mit dem weiter ausgebauten Korrosionsverfahren vollständige Gefäßausgüsse ganzer Organe herzustellen und wichtige Beobachtungen für die Nierenanatomie daran zu machen. In den folgenden Jahrzehnten haben sich dann auch andere Forscher mit dem Gefäßproblem der Nieren erfolgreich befaßt und unter verschiedener Zielsetzung und mit neuen Methoden solche anatomischen Studien betrieben. Vor allem als die Röntgenologie aufkam und die verschiedenen Wissenszweige der Medizin durchdrang, wurden auch auf diesem Gebiete Versuche unternommen mit Kontrastmitteln, die Nierengefäße zur Darstellung zu bringen. Als einer der ersten ist der Franzose CASTIAUX zu nennen, der unter Zuhilfenahme der röntgenologischen Technik die mit verschiedener Kontrastmasse injizierten Gefäße im Röntgenbild festhielt (1908). Aus der Literatur entnehme ich dann weiter die mit schönen Abbildungen belegte Arbeit von HAUCH aus der KÜMMELschen Klinik (1913); dort in Hamburg hat man sich überhaupt große Verdienste auf diesem Gebiete erworben und vor allem mit stereoskopischen Aufnahmen besonderen Eindruck gemacht. Außer den Studien von LIEK aus dem Jahre 1908 und 1915, die sich vor allem auch mit dem Kollateralkreislauf der Niere beschäftigen, ist dann noch auf die aus neuester Zeit (1929) stammende amerikanische Arbeit von BAEHR und RITTER hinzuweisen. Naturgemäß eignete sich dieses röntgenologische Verfahren der Gefäßdarstellung in erster Linie für eine makroskopische Betrachtungsweise, die mikroskopischen Verhältnisse des feineren Gefäßaufbaus waren für diese Methode kaum zugänglich. So wurde durch die genannten Forschungen vor allem die gröbere Gefäßarchitektur sehr weitgehend klargestellt, während der feinere Gefäßaufbau, noch lange nicht endgültig erkannt, etwas vernachlässigt wurde. Kein Wunder, daß bis in die neueste Zeit sich allerlei Widersprüche und Streitfragen durch die Literatur ziehen, die einer Klärung harren. Auch fehlt es in dieser Hinsicht an guten und einwandfreien Abbildungen, wie ein Blick in die Anatomiebücher zeigt, wo häufig schematische, zum Teil unrichtige Zeichnungen aufgenommen sind. Das *krankhafte* Gefäßbild ist über die gewöhnlichen Ergebnisse der pathologischen Histologie hinaus überhaupt nicht bearbeitet worden. Das liegt vor allem an den bisherigen Methoden der histologischen Technik, die mit ihren üblichen 10—30 μ dünnen mikroskopischen Schnitten keinen genügenden Einblick in den Gefäßverlauf bieten konnte. Der Gefäßbaum mußte viel zu stark zerschnitten werden, so daß man unmöglich z. B. den Verlauf einer Arteria interlobularis mit all ihren feinsten Aufzweigungen hätte verfolgen können. Auch das mühsame Rekonstruktionsverfahren, das serienweise die Schnitte aufeinanderschichtet, liefert uns kein anschauliches Bild und hat bisher zu

keinem einwandfreien Ergebnis auf dem Gebiete der Nierengefäßforschung geführt. Hier war also der Punkt, wo die von uns auf die Mikroskopie übertragene Injektions- und Aufhellungsmethode von SPALTEHOLZ einsetzen konnte; sie beseitigte alle die bisherigen Schwierigkeiten und gewährte uns einen umfassenden Einblick in die Tiefe der Gewebe.

Ich beginne nun mit unseren am *gesunden* Organ gemachten Beobachtungen, also mit der *normalen Anatomie der feineren Nierengefäße.* Die auf diesem Gebiete vorliegende Literatur wurde in einem großen Umfang berücksichtigt und weist auch hier wichtige, aus dem vorigen Jahrhundert stammende Arbeiten auf, die sich hauptsächlich an die Namen von VIRCHOW, LUDWIG, HENLE, CHRZONSZCZEWSKY, SCHWEIGGER-SEIDEL und KÖLLIKER knüpfen. Die auf gründlichen eigenen Untersuchungen fußende Darstellung von VIRCHOW aus dem Jahr 1857 verdient besondere Hervorhebung, weil sie nur in wenigen Punkten von den späteren Arbeiten überholt wurde. HYRTL, den ich bereits genannt habe, hat in seinen zahlreichen Veröffentlichungen auch auf dem Gebiete der feineren Nierengefäßforschung eine Förderung gebracht. Ferner sind GERLACH, FREY und LENHOSSEK zu erwähnen und um die Wende des Jahrhunderts GOLUBEW, dessen wichtige Arbeit über die Nierengefäße mit sehr guten Abbildungen versehen ist. Aus neuester Zeit interessieren uns die beiden Studien von DEHOFF und PETER und dann vor allem die schöne Arbeit von HOU-JENSEN, deren historischer Teil besonders interessant und verdienstvoll ist. Den neuesten Stand vermittelt uns das glänzende Werk von v. MÖLLENDORFF, das im Verlauf meiner Arbeit im Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen erschienen ist.

Meine Ausführungen nehmen jeweils Bezug auf die beigegebenen Bilder, mit denen alle von uns erhobenen Befunde beweiskräftig belegt sind. Bei der Besprechung unserer Ergebnisse halte ich mich an die in der Anatomie übliche Trennung zwischen Rinde und Marklager und nehme meinen Weg mit dem Blutstrom.

I. Das arterielle Gefäßsystem.

1. Die Nierenrinde.

a) Arteria arciformis (A. arcuata).

Zur allgemeinen Orientierung über die arterielle Versorgung der Nierenrinde, welche zunächst am meisten interessiert, möchte ich einige normale Übersichtsbilder wiedergeben. Wie bereits erwähnt, eignen sich für große Übersichten die mit TANDLERS kaltflüssiger Gelatine injizierten Präparate, weil eine Injektion des Capillargebietes dadurch vermieden wird, ja häufig nicht einmal die Glomeruli vollständig injiziert sind. Manchmal glückt das auch mit der gewöhnlichen Injektionsflüssigkeit, und dann sind die Bilder besonders schön. Solche Aufnahmen von 700—1500 μ dicken Schnitten (vgl. Abb. 1 und 2) zeigen uns, wie die stämmige *A. interlobaris,* die keine gröberen Gefäße abzugeben pflegt, zwischen den Pyramiden aus der Tiefe heraufkommt und in einen bogenförmigen Verlauf, die *A. arciformis,* übergeht. Da in diesem Abschnitt gleichzeitig eine Aufteilung in verschiedene grobe Äste erfolgt, so sprechen wir am besten ganz allgemein von einem Aufteilungsbezirk der A. arciformis. Das erscheint zweckmäßig, weil wir nicht in der Lage sind genau anzugeben, wo

die A. interlobaris aufhört und die A. arciformis anfängt und ebensowenig genau sagen können, von wo ab die starken in die Rinde eindringenden Äste des Gefäßbaumes als Aa. interlobulares zu bezeichnen wären. Den Vorschlag von v. MÖLLENDORFF, die Interlobaris und Arciformis als A. terminalis zu bezeichnen, halte ich daher für berechtigt, besonders wenn mit dieser Bezeichnung der gesamte gröbere Aufteilungsbezirk erfaßt werden soll. Überall sind fließende



Abb. 1. Übersichtsbild einer gesunden Niere mit Rinde und Mark. Die aus der Tiefe heraufkommende Art. interlobaris gibt nach beiden Seiten eine Art. arciformis ab, die rechts abgeschnitten ist. Schnittdicke 720 μ, Vergrößerung 7,5fach.

Übergänge und wir vermeiden, indem wir die groben Verzweigungen diesem Aufteilungsgebiet zurechnen, eine willkürliche und schematische Einteilung, die es in der Natur nicht gibt. Dieser in der Grenzschicht zwischen Rinde und Marklager gelegene Aufteilungsbezirk ist gekennzeichnet durch die entlang dem Markkegel bogenförmig verlaufende *A. arciformis*. Der Stamm der A. interlobaris gibt solche starken Aa. arciformes in der Einzahl und Mehrzahl ab, nach der rechten und linken Seite, manchmal auch in mehreren Richtungen. Das meist beträchtliche Kaliber dieser Gefäße schwankt je nach der Aufteilung. Setzt sofort eine ausgedehnte Verzweigung ein und ziehen starke Äste direkt in die Rinde, so verringert sich ihr Kaliber erheblich; auch geht manchmal eine dicke A. arciformis in mehrere dünne, ziemlich nahe zusammenlaufende Äste über, so daß das Gefäß keinen so hervorstechenden Eindruck macht und

die gröberen Rindenäste kaum an Stärke übertrifft. Solche Zweige sehen dann aus, als handelte es sich um modifizierte, den besonderen Verhältnissen der Grenzschicht angepaßte Aa. interlobulares. Häufig kommt der A. arciformis von der anderen Pyramidenseite ein entsprechendes Gefäß entgegen, so daß sich manchmal der Gefäßbogen zu schließen scheint und das Bild einer Arkade entsteht. Diese Beobachtung ist schon alt und hat dem Gefäß den Namen gegeben. Allerdings hat sich diese ursprüngliche Ansicht, daß die Aa. arciformes an der Basis des Markkegels miteinander kommunizieren, nicht bestätigt. Schon BERTIN (1744) glaubte jegliche Anastomosen zwischen den Arterien der Niere ablehnen zu können, doch hat er sich damit nicht durchsetzen können, denn in den späteren Anatomiebüchern finden wir diese Ansicht noch überall vertreten und mit schematischen Bildern belegt[1]. Mit einiger Sicherheit war erst an den guten Korrosionspräparaten (HYRTL) zu erkennen, daß diese Gefäße auseinander zu biegen sind und daß jede einzelne A. arciformis ihren gesonderten Verlauf nimmt. Ganz eindeutig zeigen dann die mit unserer Technik gewonnenen Bilder, wie wir uns die Endaufzweigungen dieser Gefäße vorzustellen haben (vgl. Abb. 10). Danach gibt es weder hier noch an anderen Stellen irgendwelche arterielle Anastomosen, und wir haben die Aa. arciformes mit samt ihren in die Rinde eindringenden Aa. interlobulares als Endarterien aufzufassen. Das bestätigen auch die Ergebnisse bei Teilinjektionen und die Verhältnisse beim Niereninfarkt. Als man sich darüber im klaren war, daß diese Aa. arciformes keine Verbindungsstücke benachbarter Aa. interlobares darstellen und also nicht mit den Arkaden der Darmarterien zu vergleichen sind, wurde die Berechtigung ihres Namens von verschiedenen Seiten bestritten (HYRTL, BRAUS). Auch muß man zugeben, daß bei einer makroskopischen Betrachtung von Korrosionspräparaten und von Gefäßbildern, die mit der Röntgentechnik (HAUCH) gewonnen sind, die bogenförmige Krümmung keinen besonderen Eindruck macht. Man sieht nur, daß die äußersten feinsten Wipfeläste des Gefäßbaums sich ein wenig neigen,



Abb. 2. Übersichtsbild einer gesunden Niere mit Rinde und Mark. Schnittdicke 1200 μ. Vergrößerung 6fach.

[1] Vgl. z. B. ARNOLD, Handbuch der Anatomie des Menschen, S. 188. 1847.

während im Gesamtverlauf der Nierengefäße an anderen Stellen vielleicht stärkere Krümmungen zu beobachten sind. Bisweilen geht auch durch rasche

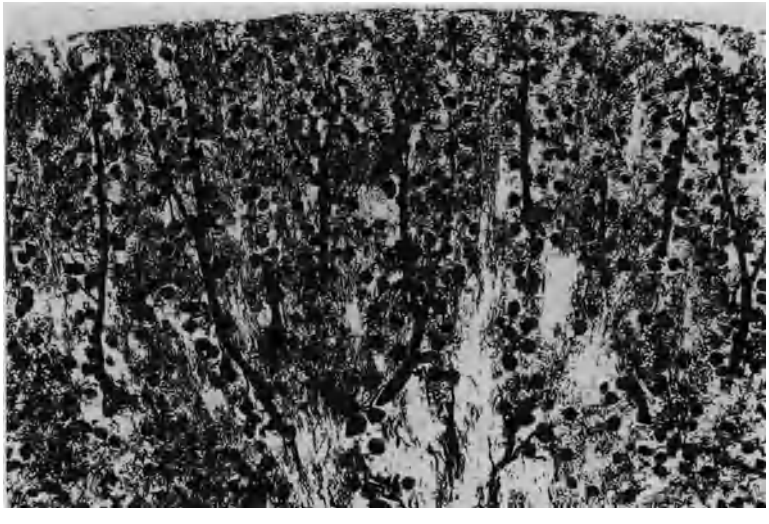


Abb. 3. Übersichtsbild der Rinde einer gesunden Niere. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.

Aufzweigung der A. arciformis der Eindruck eines bogenförmigen Verlaufs vollständig verloren. Im Gebiete *mikroskopischer* Betrachtung ist aber der Verlauf

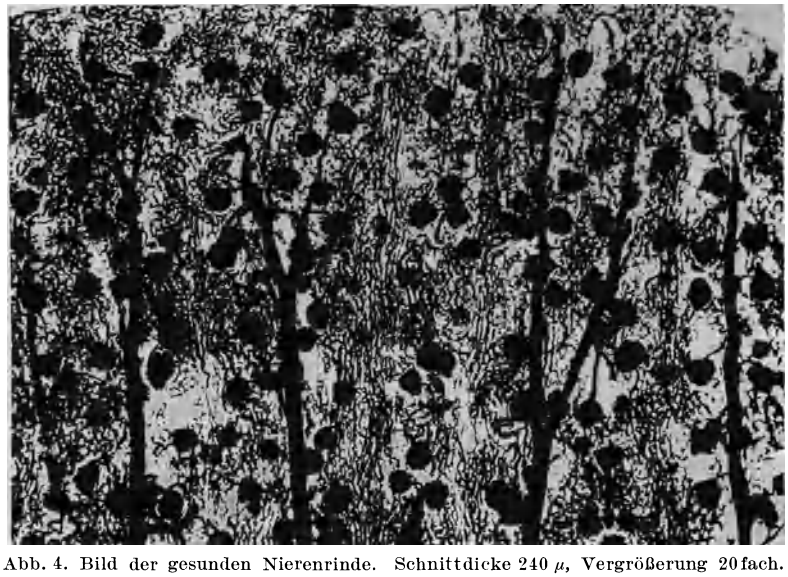


Abb. 4. Bild der gesunden Nierenrinde. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

dieser Arterien in der Regel sehr eindrucksvoll und wenn es auch keine Arkaden sind, so ist man doch von der Berechtigung ihres bald 300 Jahre geprägten Namens durchaus überzeugt, sofern man darunter ganz allgemein versteht, daß diese Gefäße einen bogenförmigen Verlauf (Aa. arcuatae) nehmen.

b) Arteria interlobularis.

Wir gehen mit dem Blutstrom weiter und sehen, wie auf der konvexen Seite der grobkalibrigen A. arciformis teils direkt, teils unter Zwischenschaltung eines gemeinsamen Ursprungstammes die wichtigen *Arteriae interlobulares* unter spitzem bis rechtem Winkel entspringen. Der Name stammt von DONDERS; SCHUMLANSKY und HENLE hatten sie A. radiata genannt, v. MÖLLENDORFF, der in ihr die Läppchenachse sieht und einen Vergleich mit dem Leberläppchen zieht, bezeichnet sie A. lobularis, wie das schon KÖLLIKER getan hat. Diese in großer Zahl in die Rinde eindringenden Gefäße gabeln sich häufig in ihrem weiteren Verlauf und streben radiär bis dicht unter die Kapsel. Ihre allgemeine Verlaufsrichtung ist bei gesunden Nieren in der Regel senkrecht zur Nierenoberfläche gerichtet, nach dem Pol zu können sie erheblich davon abweichen und eine schräge, schließlich sogar parallele Richtung zur Oberfläche einschlagen. Auf den großen Übersichtsbildern in schwacher Vergrößerung macht uns natürlich die Gesamtheit des in der Rinde oft stark verzweigten Gefäßbaumes weit mehr Eindruck als deren einzelne Zweige. Zu ihrer Beurteilung dienen daher unsere üblichen Präparate, die mit der KAISERLING-CEELENschen Flüssigkeit injiziert sind und eine Schnittdicke von 240 μ aufweisen; bei einer 10—40fachen Vergrößerung können wir dann alle Einzelheiten erkennen (vgl. Abb. 3—5). Wir sehen, daß die Aa. interlobulares auf ihrem Wege durch die 5—8 mm dicke Rinde nach allen Seiten die mehr oder weniger langen Zweige der Vasa afferentia abgeben, an denen gleichsam als Früchte die Glomeruli hängen. So kommt ein Gesamtbild zustande, das schon WINSLOW (1753) nicht mit Unrecht einer Johannisbeertraube verglichen hat.



Abb. 5. Bild der gesunden Nierenrinde. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 30fach.

In der Regel sind die über der Mitte des Markkegels stehenden Interlobulares sehr regelmäßig angeordnet und entspringen fast unter einem rechten Winkel aus der A. arciformis. Sie weisen in ihrem kurzen Verlauf kaum mehr Verzweigungen auf. Das ist dort anders, wo die A. arciformis selbst schon frühzeitig sich in mehrere ziemlich starke Äste teilt, die dann ihrerseits als Aa. interlobulares

teils gerade, teils schräg zur Rinde aufsteigen. Die gerade aufsteigenden Gefäße, die für gewöhnlich das Grenzgebiet zweier benachbarter Renculi versorgen, sind auf ihrer langen Bahn mitunter sehr stark gegabelt, so daß sie nach mehrfacher dichotomer Teilung in 4, 6 und mehr Ästen endigen.



Abb. 6. Interlobularisaufzweigung, Baumform (TANDLER-Injektion). Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 10fach.



Abb. 7. Interlobularisaufzweigung, Baumform. Die rechte Interlobularis gibt einen eigenartig verlaufenden Zweig ab, der einen Markstrahl umgreift und sich im Aufteilungsgebiet der benachbarten A. interlobularis aufzweigt. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 15fach.

Auf diese Weise kommen dann Baumformen oder Armleuchterformen zustande, wie sie schon HENLE beschrieben hat (vgl. Abb. 6—8). Erfolgt der Abgang von



Abb. 8. Interlobularisaufzweigung in Armleuchterform. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.



Abb. 9. Interlobularisaufzweigung in Hirschgeweihform (TANDLER-Injektion). Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 10fach.

der A. arciformis unter spitzem Winkel und steigt das Gefäß schräg zur Rinde auf, so kann es in Anpassung an den seitlichen Ausbreitungsbezirk zu hirschgeweih-

ähnlichen Formen kommen (vgl. Abb. 9). In diesem Falle sehen wir die Ästchen der Interlobularis oft bis dicht unter der Rinde sich noch verzweigen, während sonst sich diese Gefäße, etwa von der Rindenmitte ab, nicht mehr zu teilen pflegen und einen geraden Verlauf nehmen. In manchen Nieren überwiegen die Aufzweigungen so stark, daß ein gleichmäßiges Bild überhaupt nicht zustande kommt. Der Anblick unserer großen Übersichtsbilder soll uns daher immer wieder vor allzu schematischer Betrachtungsweise bewahren. Trotz dieser Einschränkung kann man sagen, daß in der gesunden Niere die Aa. interlobulares für gewöhnlich in ziemlich gleichmäßigen Abständen und in regelmäßiger Anordnung stehen, sobald sie einmal aus dem weiteren Verzweigungsgebiet der A. arciformis heraus sind.



Abb. 10. Endaufzweigung der A. arciformis in der Rinde. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.

Was die genannten Verästelungen der Aa. interlobulares anlangt, so haben wir sie nicht in demselben Umfange feststellen können, wie sie neuerdings Hou-Jensen auf Grund von Studien an Kindernieren beschrieben hat. Bei der Niere der Erwachsenen ist die allgemeine Richtung dieser Gefäße sehr viel mehr gerade und zur Oberfläche gerichtet, um so mehr, wenn wir die aus der Grenzschicht aufsteigenden Ursprungsstämme der Interlobulares noch zum Verteilungsgebiet der Arciformis rechnen. Der Unterschied gegenüber der Kinderniere ist erklärlich, weil mit dem weiteren Wachstum des Organs sich das Rindengebiet immer mehr vergrößert und die Oberflächenkrümmung der Niere abnimmt. Nach Toldt und Külz vergrößert sich ja im Laufe des Lebens die Nierenrinde um das 4—5fache, das Mark nur um das Doppelte.

Wie unsere Zusammenstellung zeigt, sehen aber auch wir jene charakteristischen Formen — Baumform, Armleuchterform, Hirschgeweihform —, die den von Hou-Jensen beschriebenen Typen durchaus entsprechen. Offenbar sind solche Verzweigungen in erster Linie dort anzutreffen, wo die Größe und Lage des Ausbreitungsbezirks eine außergewöhnliche ist, so besonders an der Grenze zweier benachbarter Renculi und manchmal über den Bertinischen Säulen.

Es wäre noch ein besonderes Wort zu sagen zu der Endaufzweigung der A. arciformis. Ich habe schon eingangs erwähnt, daß die frühere Ansicht, daß jeweils zwei das Marklager umrahmende Aa. arciformes miteinander kommunizieren, nicht zutreffend ist. Die Abb. 10 lehrt uns, daß die Endaufzweigung der A. arciformis etwa in der Mitte der Pyramidenbasis in elegantem Bogen als mehr oder weniger kräftige A. interlobularis schräg durch die Rinde zur Oberfläche zieht. Von der anderen Seite kommt ihr ein Hauptast der A. arciformis der Nachbarpyramide entgegen (vgl. auch VIRCHOW). Manchmal nimmt die A. arciformis ihren Auslauf auch in entgegengesetzter Richtung nach abwärts entlang dem Marklager und bildet dann allein eine Arkade (Abb. 1); mindestens schickt sie aber einen ihrer letzten Äste in dieser Richtung. Da diese Äste Glomeruli tragen, so entsprechen sie den Aa. interlobulares der Rinde, nur daß sie sich von diesen durch ihren entgegengesetzten Verlauf und eine ganz andere Aufteilung unterscheiden. Auf diese modifizierten Aa. interlobulares, die für die Grenzschicht typisch sind, werde ich später im entsprechenden Abschnitt näher eingehen.



Abb. 11. A. capsularis glomerulifera, die sich von der Oberfläche in die Rinde einsenkt. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 30fach.

Schließlich habe ich noch auf eine Besonderheit im Verlauf der Aa. interlobulares hinzuweisen, die zwar selten, aber entwicklungsgeschichtlich interessant ist. Es kommt bisweilen vor, daß ein Gefäß von der Oberfläche her in die Rinde eindringt und glomerulusbildende Ausläufer zu den kugeligen Enden der Harnkanälchen entsendet. GOLUBEW hat eine solche Arterie beobachtet und abgebildet und bezeichnet sie treffend A. capsularis glomerulifera. Auf diese Weise kommt eine A. interlobularis zustande, in der der Blutstrom in entgegengesetzter Richtung fließt (vgl. Abb. 11). Diese von außen her versorgten Äste, die wir auch als akzessorische Arterien des Nierenparenchyms bezeichnen können, entstammen Kapselarterien, die schon frühzeitig dem Stamm der A. renalis entspringen und am medialen Rand an die Nierenoberfläche herantreten. Hier und in der Polgegend scheinen sie vorzugsweise ihre Ausläufer ins Nierenparenchym hinein zu entsenden. Daß diese von außen her versorgten Rindenbezirke gelegentlich eine größere Ausdehnung haben können, zeigt ein Korrosionspräparat aus der HYRTLschen Sammlung, dessen Bild ich hier wiedergeben möchte (Abb. 12). Es handelt sich um eine korrodierte linke Menschenniere, die entsprechend dem von HYRTL aufgestellten Gesetz von der natürlichen Teilbarkeit der Niere in eine ventrale und dorsale Schale auseinandergelegt ist. Beim Abheben der Kapselarterie *a* wurde aus den beiden Schalen ein beträchtlicher Keil von Rindensubstanz (*c* und *d*) herausgehoben, der von dieser

Kapselarterie versorgt wird. Beim Menschen sind diese akzessorischen Rindenarterien selten, bei Tieren sollen sie häufiger sein (LUDWIG, BLESSIG).

Die von der Kapsel in die Rinde eindringenden Gefäße entstammen aber nicht immer den von außen herantretenden Kapselgefäßen, sie können auch eine Fortsetzung eines langen Rindenastes (A. interlobularis) sein, der im Bogen eine Strecke an der Oberfläche verläuft und sich dann mit seiner Spitze wieder in die Rinde einsenkt. In einem Fall habe ich sogar ein Gefäß von der Stärke

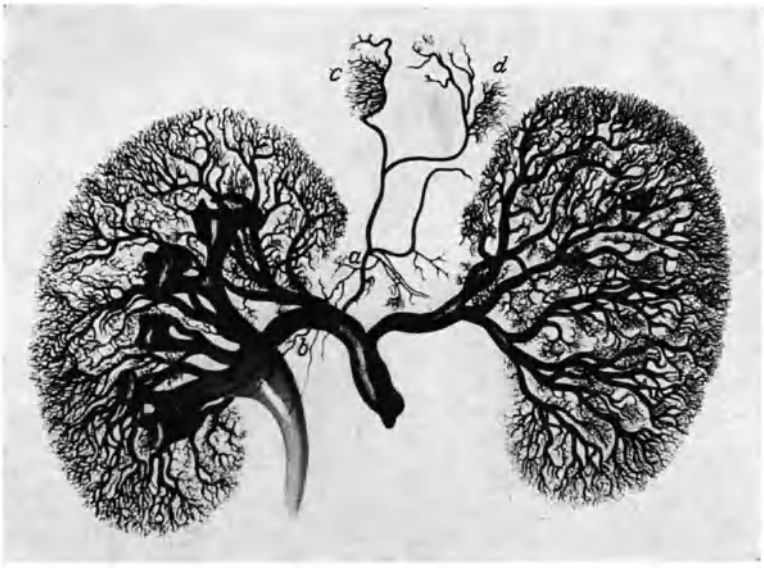


Abb. 12. Linke Menschenniere in ihre beiden Schalen auseinandergelegt. Becken und Calices an der ventralen Schale belassen. Hintere Ansicht. Eine stattliche Arteria capsularis entspringt aus dem ventralen Spaltungsast der Nierenarterie. Sie sendet eine Arteria nutriens pelvis (*a*) zum Becken. Eine zweite (*b*) entspringt aus dem ventralen Ast der Nierenarterie selbst. *c* und *d* sind keilförmige Stücke Corticalsubstanz, welche von der Kapselarterie versorgt werden und durch Wegbiegen dieser Schlagader von der Rindensubstanz, aus letzterer herausgehoben wurden. (Aus HYRTL: Das Nierenbecken der Säugetiere und des Menschen. Wien 1872.)

einer Arciformis schräg durch die Rinde zur Kapsel verlaufen und dort in einem größeren Bezirk sich aufzweigen sehen. Diese Zweige senkten in ähnlicher Weise ihre Wurzeln in die Rinde, wie das von den Venae corticales superficiales bekannt ist (Abb. 76 und 77). In diesem Falle wurde ein größerer Rindenkeil von außen her versorgt, doch stammte im Gegensatz zum HYRTLschen Befund das versorgende Gefäß aus dem Innern der Niere.

c) Vasa afferentia.

Wie bekannt, führt der Blutstrom von den Aa. interlobulares über die *Vasa afferentia* in die Glomeruli. Irgendeine Gesetzmäßigkeit im Abgang dieser Zweige scheint nicht vorzuliegen, denn man sieht sie nach allen Seiten des Raums vom Stamm der Arterie abgehen. Keineswegs kann man von einem paarigen Abgang sprechen, wie das gelegentlich in der Literatur geschehen ist. Das Kaliber dieser Arteriolen schwankt nach unseren Messungen zwischen 20—50 μ. Bald entspringen sie unter spitzem, bald unter stumpfem Winkel; öfters ist ihr Abgang vom Stamm der Interlobularis sogar stark rückläufig (Abb. 5). Am auffälligsten können wir dieses Verhalten an den untersten

Zweigen und in der Grenzschicht wahrnehmen. Für gewöhnlich ziehen die zuführenden Ästchen in einem nach oben konvexem Bogen zu dem meist nach unten hängenden Glomerulus; manchmal finden wir aber auch den Glomerulus steil aufgerichtet an der Spitze des nach oben strebenden Vas afferens.

Unser Gesamteindruck ist der, daß im oberen Teil die Vasa afferentia in der Richtung der Strombahn abgehen, während im mittleren und unteren Drittel das Blut in die Glomeruli mit der Richtung zur Marksubstanz einströmt. Unsere Beobachtungen stimmen also mit denen von VIRCHOW überein, doch möchten wir nicht von einer Gesetzmäßigkeit, sondern nur von einem vorherrschenden Verhalten sprechen. Es ist keine Frage, daß durch diesen Gefäßverlauf der gegen die Peripherie gerichtete Blutdruck stark nach den Seiten und nach rückwärts abgelenkt und verteilt wird. Die Ablenkung des Blutstroms bedeutet Drosselung des Drucks und Schutz für den funktionswichtigen Glomerulus (VIRCHOW). Wir werden sehen, daß auch an anderen Stellen ähnliche Schutzeinrichtungen eine Rolle spielen. Diese Einrichtung ist besonders für die untersten Glomeruli von Wichtigkeit, deren zuführende Ästchen von dem *starken* Stamm der Interlobularis entspringen und hauptsächlich eine solche Verlaufsrichtung zeigen. Da aber andererseits die in den Kreislauf eingeschalteten Knäuel eine Verlangsamung der Strömung und damit doch auch wieder Druckanstieg herbeiführen, so verstehen wir, daß gerade diese Arteriolen im Nierenkreislauf einer besonderen Belastung ausgesetzt sind und z. B. bei lange bestehendem Hochdruck mit Vorliebe erkranken.



Abb. 13. Der Wipfelast der A. interlobularis ergießt sich erst rückläufig in den tiefer gelegenen Glomerulus. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

Je nach den vorhandenen Raumverhältnissen nehmen die Vasa afferentia einen kürzeren oder längeren Verlauf. In den mittleren Rindenpartien sind sie meist kurz und tragen nur *einen* Glomerulus oder teilen sich bisweilen 1—2mal auf, daß 2, selten 3 Glomeruli daran hängen können. Anders sind dann die Verhältnisse dicht unter der Kapsel. Hier gipfelt manchmal eine ungeteilte, in gestrecktem Verlauf durch die Rinde ziehende A. interlobularis in einem einzigen großen Glomerulus. In der Regel sieht man aber die Interlobularis in 2—4 divergierenden Wipfelästen endigen. Diese können sich noch teilen und an bald langen, bald kurzen Vasa afferentia mehrere Glomeruli tragen. Die obersten Ästchen gipfeln dann dicht unter der Kapsel in einem Glomerulus oder sie biegen nach kürzerem oder längerem Verlauf dort um und ergießen sich erst rückläufig in ihre tiefer gelegenen Glomeruli (Abb. 13). Dieser Verlauf gibt in dünnen Schnitten zu irrtümlichen Deutungen von freien Wipfelästen oder perforierenden Kapselästen Veranlassung, worauf wir nachher zurückkommen. Wie verschiedenartig die Krone des Interlobulargefäßbaumes aussehen kann, das mögen uns die zahlreichen bereits wiedergegebenen Übersichtsbilder der Nierenrinde am besten veranschaulichen.

Die besonderen Verhältnisse in der Grenzschicht und in den BERTINIschen Säulen werden später in den entsprechenden Abschnitten an Hand von Bildern

besprochen werden. Hier nur soviel, daß in der Grenzschicht die Vasa afferentia in Anpassung an den vorhandenen Raum häufig ganz lang sind. Ähnlich verhält es sich in den Columnen, wo sie büschelförmige Anordnung zeigen können, so daß an dem Stiel einer Interlobularis eine Art Blütendolde mit vielen Glomeruli hängt.

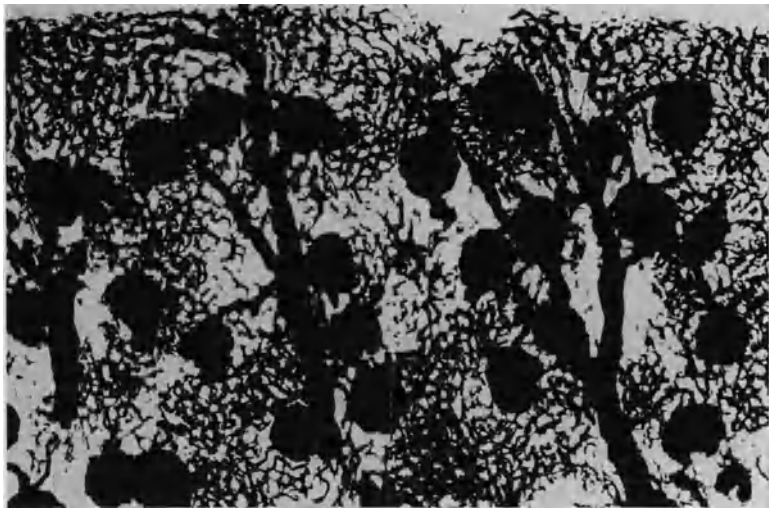


Abb. 14. Freier Wipfelast der A. interlobularis. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

d) Freie Rindenäste.

Aus dem, was wir bisher gesehen haben, geht hervor, daß in der gesunden Niere die Hauptmasse des herangeführten Blutes über die Vasa afferentia in die Glomeruli strömt. Von dieser Regel gibt es nur wenige Ausnahmen, in denen der Blutstrom andere Wege einschlägt, und zwar können direkte Zweige der A. interlobularis entweder zum Capillarnetz der Rinde- oder aber zur Nierenkapsel führen. Die ohne Einschaltung eines Glomerulus direkt ins Capillarnetz abgehenden Gefäße kennen wir als freie Wipfeläste oder als freie, unmittelbar vom Stamm der A. interlobularis oder dem Vas afferens abgehende Äste. Die letzteren werden auch als Ludwig*sche Äste* bezeichnet. Es ist schon viel über diese Gefäße geschrieben worden, eine objektive photographische Wiedergabe findet sich nirgends. Ich bin in der Lage, diese drei glomerulusfreien Verlaufsformen in den nach langem mühsamem Suchen gefundenen Bildern 14—17 zu veranschaulichen, und zwar zeigt uns Abb. 14 ein Beispiel von freiem Wipfelast, Abb. 15 einen vom tieferen Stamm der Interlobularis abgehenden freien Ast und Abb. 16 einen vom Vas afferens abgehenden, also Ludwigschen Ast. Eine besondere Abart der Ludwigschen Äste zeigt uns Abb. 17, die ich bisher nirgends beschrieben finde. Ein dünner Strang geht vom Knie eines Vas afferens ab und zieht als selbständiges Gefäß eine weite

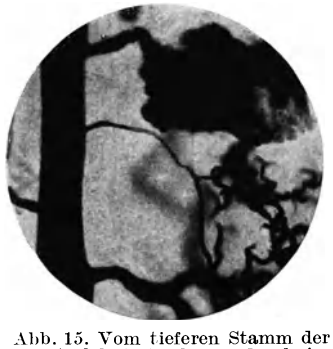


Abb. 15. Vom tieferen Stamm der A. interlobularis abgehender freier Ast. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 50fach.

Strecke bis zur Kapsel. Ich nehme meine eigene Ansicht vorweg, wenn ich sage, daß alle diese drei direkt in das Capillarnetz führenden Gefäßarten in der Rinde der gesunden Niere eine untergeordnete Rolle spielen. Am ehesten haben noch die freien Wipfeläste eine gewisse Bedeutung. In kranken Nieren, speziell Schrumpfnieren, kann sich das etwas ändern, weil sich mit zunehmender Blockierung der normalen Blutbahnen auf solchen Wegen eine Art Kollateralkreislauf herausbildet. Allerdings darf man hier nicht alle direkt ins Capillarnetz führenden Bahnen ohne weiteres mit einbeziehen oder gar als LUDWIGsche Äste bezeichnen, weil sie zum größten Teil durch Kurzschluß innerhalb verödeter Glomeruli entstanden oder neugebildet sind; im Grunde genommen sind solche Zweige nichts anderes als ehemalige Vasa afferentia.



Abb. 16. Vom Vas afferens abgehender freier Ast, sog. LUDWIGscher Ast. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 50fach.

Da wir uns hier auf einem bislang strittigen Gebiet bewegen, so muß ich bei den genannten Gefäßen, entgegen ihrer geringen allgemeinen Bedeutung, mit der Besprechung etwas länger verweilen. In der Literatur sind im Laufe der Zeit verschiedene Ansichten über die terminale Strombahn vertreten worden. Als man Bau und Bedeutung der Glomeruli richtig erkannt hatte, herrschte zunächst allgemein die Auffassung, daß alles Blut der Nierenarterie die Knäuel passieren müsse (HUSCHKE, BOWMAN). Später hat dann BÜNGER wohl als erster ein freies peripherisches Gefäßgeflecht beobachtet und seinen Schüler C. LUDWIG darauf aufmerksam gemacht. LUDWIG hat 1847 in seiner Habilitationsschrift und ein Jahr darauf in WAGNERs Handbuch der Physiologie solche ins Capillarnetz mündende Endäste der A. interlobularis beschrieben und bald darauf auch auf die nach ihm benannten, vom Vas afferens abgehenden Zweige hingewiesen. Das 1847 erschienene Handbuch der Anatonie von FRIEDRICH ARNOLD spricht sich ebenfalls sehr positiv aus, wenn es sagt: „Die feinsten Zweige aber, welche zur Peripherie der Niere treten, verteilen sich an dieser sternförmig oder strahlig, besitzen keine Knäuel, sondern erzeugen direkt ein äußerst engmaschiges rhomboidales Capillarnetz, welches die äußersten Gefäßknäuel und die Schleifen der Harnkanälchen deckt". Eine ähnliche Stellung nimmt J. GERLACH (1848) in seinem Handbuch der Gewebelehre ein, wenn er schreibt: „Jedoch finden sich nicht an allen Endzweigen Glomeruli, sondern ein großer Teil geht auch schon direkt in das für die Rindensubstanz bekannte Capillargefäßsystem über." Als weitere Kronzeugen für diese Auffassung sind aus der Literatur TOYNBEE und DONNELL (1854), sowie ISAACS (1858) zu erwähnen, auch FREY (schematische



Abb. 17. Eigenartiger Verlauf eines LUDWIGschen Astes vom Knie eines Vas afferens bis zur Kapsel. Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 20fach.

Darstellung in seinem Buch „Das Mikroskop" 1863) und CHRZONSZCZEWSKY (1864) gelten als Gewährsmänner. Letzterer vertritt ebenso wie HYRTL auf Grund von Injektionspräparaten die Auffassung, daß hier ein besonderes arterielles Ernährungsgefäßsystem der Niere vorliegt. SCHWEIGGER-SEIDEL kommt in seiner zusammenfassenden Darstellung über „Die Nieren des Menschen und der Säugetiere" (1865) zu der ausgleichenden Ansicht, „daß das Blut, welches die Capillaren der Nieren durchströmt, weder in der Rinde noch im Mark ausschließlich durch die Vasa afferentia der Glomeruli zugeführt wird, sondern zum Teil aus der Nierenarterie direkt herrührt."

Im Gegensatz zu den genannten Ansichten vertritt der scharfe Beobachter VIRCHOW in seiner schon mehrfach zitierten Arbeit (1857) einen erheblich abweichenden Standpunkt, wenn er sagt: „Während ich mich nicht für berechtigt erachte, die Angaben von LUDWIG und GERLACH, daß sie direkte Auflösungen kleinerer Arterienäste der Rinde in Capillaren gesehen haben, einfach zu bezweifeln, so kann ich doch gleich im Voraus bemerken, daß abgesehen von der Grenzschicht gegen die Markkegel hin, ich ein solches Vorkommen für ein bloß zufälliges ansehen muß und daß ich es als Regel betrachte, daß sämtliche Arterienäste des mittleren und peripherischen Rindenteils in Glomeruli übergehen." In demselben Sinn sprechen sich auch STEIN (1864) und KEY (1865) aus. STEIN hat an seinem großen Material von 127 injizierten menschlichen und tierischen Nieren nie solche Abzweigungen gesehen, will solche „Ausnahmen und Anomalien" aber nicht unbedingt bestreiten.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß die Ansichten der älteren Autoren recht geteilt sind und daß man zu keinem übereinstimmenden Urteil kommen konnte. Bei aller Hochachtung vor diesen Arbeiten, die oft eine besondere Gründlichkeit auszeichnet, müssen wir für unsere heutige Beurteilung allerdings Wert und Beweiskraft etwas einschränken wegen der Grenzen, die der damaligen histologischen und mikroskopischen Technik gesteckt waren. Auch wird man nicht ohne weiteres die bei verschiedenen Tiernieren gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragen dürfen.

Hören wir daher die neuesten Autoren. Ich erwähne zunächst ELBE (1905), der diesen kleinen Arterien besondere Aufmerksamkeit zugewendet hat und der angibt, direkte tiefe Rindenäste zwar selten, aber sicher gesehen zu haben, während er in den mittleren und peripherischen Schichten der Rinde ihnen niemals begegnet sei. Dann kommt E. DEHOFF (1920) in einer eigens auf diese Gefäßverhältnisse gerichteten Studie, bei der sie sich des Rekonstruktionsverfahrens bediente, indem sie Serienschnitte aufeinanderschichtete, zu folgender Stellungnahme: „Bei genauer Rekonstruktion gelang es mir fast regelmäßig am Ende einer A. interlobularis einen Ast nachweisen, der als direkte Fortsetzung der Arterie sich in die Verzweigungen des Capillarnetzes auflöst." Dieses Ergebnis wird noch unterstrichen durch die negative Feststellung, daß sie niemals eine Arterie sicher nachgewiesen habe, die sich letzten Endes *nur* in Vasa afferentia aufteilte. KOSUGI (1927) bestätigt an Kaninchennieren die Befunde von DEHOFF und will ohne weiteres diese direkten Äste gefunden haben. Die Anschauung ELZE-DEHOFFs über die Endigungen der Interlobularis ist in die meisten neuen Lehrbücher aufgenommen worden (SOBOTTA, STÖHR, RAUBER-KOPSCH u. a.).

Demgegenüber bestreiten einige andere Arbeiten aus neuerer Zeit (HUBER, LEE-BROWN, LANGLEY, MORISON, MACCALLUM) das Vorkommen freier Äste

überhaupt oder halten sie doch für äußerst selten. Die größte Beweiskraft kommt aber der jüngsten Arbeit von HOU-JENSEN (1930) zu, der bereits mit Aufhellungsmethoden arbeitete. Er vertritt ebenfalls einen entgegengesetzten Standpunkt und behauptet, daß er nur in einem geringen Prozentsatz diese freien Wipfeläste habe nachweisen können und daß diese direkten Äste für die normale Zirkulation der Niere, die durch die Glomeruli geht, ohne Bedeutung sind.

Ich selbst habe dieser Streitfrage eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und mehrere Untersucher haben bei mir systematisch hunderte von Schnitten daraufhin durchgemustert. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ein durchsichtiger dicker Schnitt von uns gleich 20—50 Schnitten der üblichen Histologie entspricht. Das ganze Ergebnis dieses langen mühsamen Suchens sind 12—15 Beispiele nach der Art, wie sie in Abb. 14—17 wiedergegeben sind, woraus zur Genüge hervorgeht, *wie selten diese Gefäße sind.* Dieser Umstand macht wohl verständlich, daß ich mit allerlei Zweifel an die zahlreichen Arbeiten herangegangen bin, die sich mit dem Problem beschäftigen und die Existenz dieser Gefäße so sehr betonen. Im Rahmen des Gesagten habe ich den Eindruck, daß die freien Wipfeläste noch am häufigsten gefunden werden, weniger oft die LUDWIGschen Äste und extrem selten jene glomerulusfreien Abzweigungen vom Stamme der Interlobularis. Bei dieser Beurteilung sehe ich von den größeren glomerulusfreien Gefäßen ab, die in der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark entspringen und als Arteriae rectae verae in die Pyramide eindringen, weil ihnen schon nach dem Verlauf eine ganz andere Bedeutung zukommt.

Mit Übereinstimmung mit HOU-JENSEN komme ich also zu einer vollkommen entgegengesetzten Auffassung von ELZE und DEHOFF, die annehmen, daß jede A. interlobularis sich in freie Äste auflöst. Ja es scheint mir sogar der von HOU-JENSEN errechnete 7,5%ige Anteil der freien Wipfeläste und 2%ige Anteil der übrigen freien Äste noch wesentlich zu hoch gegriffen. Der umfassende Einblick in den Gefäßaufbau, wie wir ihn bei der binokularen Betrachtung unserer Präparate gewonnen haben, hat uns in der Annahme freier Äste sehr zurückhaltend gemacht, denn wir haben gesehen, daß gerade bei vollkommener Injektion durch den venösen Anteil des feinsten Gefäßsystems, ferner durch abgeschnittene Glomeruli oder bogenförmig verlaufende, sich rückläufig in die Glomeruli ergießende Vasa afferentia (s. o. Abb. 13) leicht Irrtümer möglich sind. Außerdem wird man zum sicheren Beweis der Existenz solcher Zweige weniger dichte Stellen aufsuchen müssen, weil das Kaliber dieser Zweige nicht oder nur wenig stärker ist als das der Capillaren, in die sie sich auflösen. In dem dichten Gefäßgewirr gut injizierter Bezirke ist eine Entscheidung oft unmöglich. Auf Grund unserer gründlichen Untersuchungen fasse ich daher meine Ansicht dahin zusammen, *daß diese freien Äste in der Rinde der gesunden Niere zu den größten Seltenheiten gehören, und daß von einer wichtigen funktionellen Bedeutung dieser Blutwege nicht die Rede sein kann. Allenfalls mögen diese Blutbahnen für die Ernährung der Niere eine gewisse Rolle spielen oder einem Zirkulationsausgleich dienen, für die gesamte normale Zirkulation der Niere dürften sie aber unwesentlich sein.* Die von v. MÖLLENDORFF in seinem Handbuch offengelassene Frage glaube ich daher mit meinen Untersuchungen für die Niere des Menschen endgültig, und zwar in dem vom Verfasser erwarteten Sinne beantwortet zu haben. Wenn wir die historische Entwicklung dieser Streitfrage betrachten, so vertreten wir

heute mit überzeugender Beweiskraft einen Standpunkt, zu dem mit intuitivem Blick VIRCHOW schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts gelangt war. Im Gegensatz zu den geschilderten Verhältnissen in der Nierenrinde weise ich nochmals darauf hin, daß wir in der Grenzschicht solche freien Gefäße sehr viel häufiger antreffen. Diese Gefäße nehmen aber ihren Verlauf ins Marklager, so daß ihnen eine ganz andere Bedeutung zukommt. Sie sind meist stärker als die freien Äste der Rinde, entspringen aus der A. arciformis oder ihren ersten Aufzweigungen und wir kennen sie als Arteriolae rectae verae.



Abb. 18. Ramus capsularis 50 μ stark. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

e) Perforierende Kapselgefäße.

Die zweite Gruppe der glomerulusfreien Gefäße führt aus dem Innern der Rindensubstanz heraus an die Oberfläche des Organs zur eigentlichen Nierenkapsel (Tunica fibrosa) oder zu ihrer Fettkapsel. Solche direkten Verbindungen der A. interlobularis mit der Nierenkapsel sind zuerst von BOWMAN (1842) und später von KÖLLIKER (1867) als Rami capsulares beschrieben worden. In der gesunden Niere ist ohne Zweifel die Bedeutung dieser Gefäße größer, als die der soeben besprochenen ersten Gruppe Allerdings muß man auch zugeben, daß infolge ihres leicht erkennbaren und herausgehobenen Verlaufs ihre Beobachtung und sichere Feststellung erleichtert wird. Das zeigt sich schon bei Ausführung der Injektion, wo wir sehr bald die Kapselgefäße und auch die Gefäße des die Niere umgebenden Fettgewebes, sich mit der Farblösung füllen sehen. Das ist schon den alten Anatomen, die sich mit der Nierengefäßinjektion befaßten, nicht entgangen. Sie wußten auch, daß, wenn man gefärbtes Wasser, Spiritus oder Milch, die damals gebräuchlichsten Injektionsmittel, in die Nierenarterie einspritzt, dieselben auf der Oberfläche des Organs an vielen Punkten herausdringen. BELLINI spricht es wohl als erster direkt aus, daß man die eingeführte Flüssigkeit durch ihre Oberfläche ausschwitzen sehe, falls man ihre eigene Haut abnimmt. Diese Gefäße, die durch die Rinde zur Oberfläche durchdringen, sind von verschiedener Struktur und wir können vier in den Abb. 18—22 veranschaulichte Formen unterscheiden. Die erste Form steht dem einfachen freien Wipfelast am nächsten, insofern ein starkes Wipfelgefäß bis zur Rindenoberfläche aufsteigt und sich dort ausbreitet (Abb. 18). Diese relativ dünnen Zweige (etwa 50 μ) pflegen nicht bis zur eigentlichen Nierenkapsel (Tunica fibrosa) durchzudringen. Dann kann der Hauptstamm einer gewöhnlichen A. interlobularis, ohne einen eigentlichen Wipfel zu bilden, ungeteilt sich bis zur Kapsel fortsetzen und erst dort aufzweigen (Abb. 19). Das Kaliber dieser Gefäße ist naturgemäß stärker als das der erstgenannten und beträgt nach unseren Messungen etwa 70—100 μ. Die dritte Möglichkeit ist die, daß ein in der Tiefe entspringendes Gefäß, das



Abb. 19. Ramus capsularis 70 μ stark. Der Hauptstamm der A. interlobularis setzt sich ungeteilt bis zur Kapsel fort. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.,

die gewöhnlichen Aa. interlobulares an Kaliber beträchtlich übertreffen kann (etwa 120—200 μ), in geradem oder bei kranken Nieren in geschlängeltem Verlauf durch die Rinde zur Kapsel dringt (Abb. 20). Eine solche Arterie entspricht einer A. interlobularis, insofern sie auch einfache Vasa afferentia und stärker verzweigte, glomerulustragende Seitenäste abgibt; sie unterscheidet sich aber von ihr dadurch, daß sie nur wenige solcher Seitenzweige aufweist und durch ihre Stärke, die im ganzen Verlauf durch die Rinde gleichbleibt. Hat man schon bei diesem Gefäß den Eindruck, daß es sich vorwiegend um ein Durchgangsgefäß handelt, so ist das noch mehr der Fall bei der letzten Form, die ich hier erwähnen muß, um alle aus der Rinde zur Kapsel führenden Gefäße genannt zu haben. Es handelt sich um eine ganz breite, aus der Tiefe heraufkommende Blutbahn, die nach ihrem Verlauf und Kaliber leicht zu erkennen ist (Abb. 21 und 22). Mit 200—400 μ Durchmesser, den sie auf ihrem ganzen Wege beibehält, ist sie weitaus die stärkste in der Rinde verlaufende Arterie. Sie hat mit einer A. interlobularis kaum noch etwas zu tun und scheint mit der inneren Struktur der Niere in keinem wesentlichen Zusammenhang mehr zu stehen. HALLER hat diese Gefäße wohl als erster beschrieben (1778) und HYRTL, der sie Aa. perforantes nannte, konnte durch Korrosion feststellen, daß diese dicken Stämme aus einem der Hauptspaltungsäste der Nierenarterie entspringen. Wenn HYRTL weiter schildert, daß diese Aa. perforantes weder an die Columnae Bertini noch überhaupt an die Nierensubstanz Zweige abgeben und sich erst dann verästeln, wenn sie das Nierenparenchym durchbrochen haben, so ist das dem Gesamteindruck nach richtig. Neuere Untersucher wie LANGLEY (1925) und MORISON (1926) schließen sich dem an. Jedoch habe ich bisher in jedem Fall mit Sicherheit einige wenige Vasa afferentia mit daranhängenden Glomeruli zumeist im unteren Teil des Gefäßes feststellen können. Daß die dünnen Vasa afferentia von dem dicken Stamm stark rückläufig abgehen, ist wohl als Schutzeinrichtung anzusehen (s. S. 297/298), sofern der rückläufige Abgang nicht durch rasches Wachstum der A. perforans entwicklungsgeschichtlich zu erklären ist. Während HALLER angibt, die Aa. perforantes oft gesehen zu haben, muß ich sie in Übereinstimmung mit HYRTL beim Menschen zu den Seltenheiten zählen (unter meinem Material nur etwa 8mal beobachtet). Bei gewissen Tiernieren sind sie offenbar häufiger anzutreffen. Begleitende Venen scheinen nicht oder nur unregelmäßig vorzukommen.



Abb. 20. Starkes zur Kapsel durchdringendes Gefäß (Kaliber 175 μ). Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.



Abb. 21. Arteria perforans (HALLER-HYRTL) 215 μ. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

Zum Schlusse möchte ich betonen, daß ich mit der hier getroffenen Einteilung keinem Schematismus verfallen will, sondern wohl weiß, daß je mehr wir beobachten, desto mehr allerlei Übergangsformen zu finden sind.

f) Glomeruli.

Nachdem wir die verschiedenen freien Äste der Arteriae interlobulares kennengelernt haben, setzen wir mit der Hauptmasse des Blutes unseren Weg fort und gelangen über die Vasa afferentia in die *Glomeruli*. Bekanntlich wurden die Glomeruli von MALPIGHI entdeckt, der sie schon als drüsige Ausscheidungsorgane — Glandulae renales — erkannt und in seinen gesammelten Werken 1686 beschrieben hat. Diese Erkenntnis blieb aber der Nachwelt nicht erhalten, ja es wurde sogar die Existenz der Glomeruli wieder bestritten. Jedenfalls scheinen diejenigen Gebilde, die RUYSCH (1725) gesehen hat, nach seinen Schilderungen eher Konvolute von Harnkanälchen als die wahren Glomeruli gewesen zu sein, obwohl ihr Name „Knäuel" auf ihn zurückgeht. Erst 100 Jahre später hat dann SCHUMLANSKY die MALPIGHIschen Körper wieder entdeckt und weitere 50 Jahre mußten vergehen bis durch BOWMAN (1842) die Drüsennatur dieser Knäuel erkannt wurde.



Abb. 22. Arteria perforans (HALLER-HYRTL) 325 μ stark. Ein ähnliches Gefäß wie Abb. 21 fast in seinem ganzen Verlauf. Im untersten Teil werden einige stark rückläufige Vasa afferentia abgegeben. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 7,5fach.

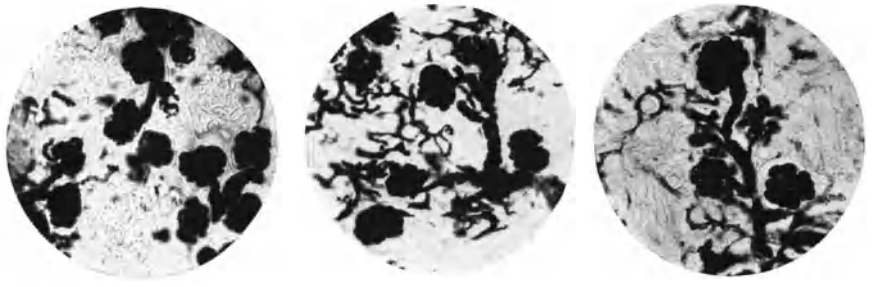
Unsere Methode der Gefäßforschung erlaubt uns vor allem über die Anordnung, Form und Größe der Glomeruli etwas auszusagen, weil wir bei unseren aufgehellten dicken Schnitten nicht wie in der gewöhnlichen Histologie immer nur ausgeschnittene 10—30 μ dünne Glomerulusscheiben vor uns haben.

Die Gestalt der Glomeruli wurde schon von ihrem Entdecker MALPIGHI als kugelig bezeichnet und mit Fischeiern verglichen. Diese kugelige Form ist aber durchaus nicht regelmäßig, oft sind sie oval oder seitlich verschoben. Am Hilus sind sie manchmal ausgezogen, öfters aber eingedellt, so daß der ebenfalls von MALPIGHI stammende Vergleich mit einem am Zweige hängenden Apfel berechtigt ist. Auf der Oberfläche zeigen sie in der Regel eine größere Anzahl von Ausbuckelungen, die hervorstehenden Gefäßschlingen entsprechen und außerdem einige mehr oder weniger tiefe Einkerbungen, die die Trennung

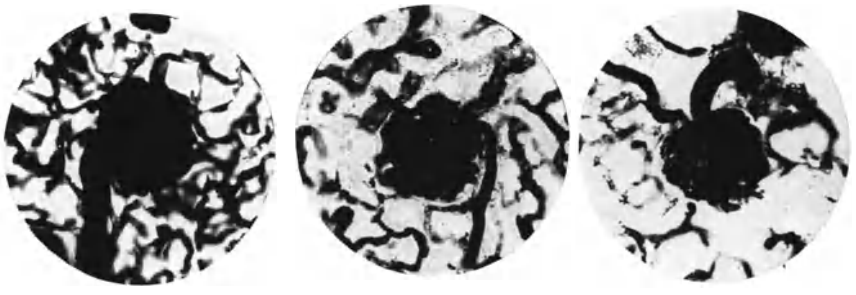
verschiedener Gefäßläppchen andeuten. Bei binokularer Betrachtung sehen wir ganz deutlich, wie die Glomeruli rings um den Stamm der Interlobularis angeordnet sind und keine Säulenreihen bilden, wie das auf Grund dünner Schnitte in der Literatur öfters angenommen wird. Im äußersten Bezirk bleibt für gewöhnlich ein schmaler Streifen frei und nur ausnahmsweise liegen Nierenkörperchen ganz dicht unter der Kapsel. Die Größe der Glomeruli ist in der gesunden Erwachsenenniere innerhalb gewisser Grenzen schwankend, jedoch nicht in demselben Maße wie bei der kranken Niere. Dazu kommen dann noch individuelle Verschiedenheiten, Konstitution und Entwicklung des betreffenden Menschen, sowie die Größe des Organs spielen eine Rolle. Unter Einbeziehung der Kapsel ergibt sich für die MALPIGHIschen Körper auf Grund unserer umfangreichen Messungen an zahlreichen Nieren eine Schwankungsbreite von 175 bis 300 μ, bei einer Durchschnittsgröße von 228 μ. Das ist wesentlich mehr, als für gewöhnlich in den Lehrbüchern angegeben wird (130—220 μ); nur TOLDT, LANDOIS, PRENANT (200—300 μ) und KÜLZ (240 μ) kommen auf höhere Werte. Das mag mit der verschiedenen Verarbeitung des Materials zusammenhängen, denn ich konnte mich beispielsweise in ein und demselben Präparat von dem Größenunterschied injizierter und nicht injizierter Glomeruli überzeugen. Außerdem kann die Differenz davon herrühren, daß in den dünnen Schnitten die Glomeruli keineswegs immer in ihrem größten Durchmesser getroffen sind, eine Fehlerquelle, die bei unserem Vorgehen kaum eine Rolle spielt. Auch wird KÜLZ recht haben, wenn er sagt, daß die gleichen Maßangaben der verschiedenen Lehrbücher (KÖLLIKER, STÖHR, HEIDENHAIN, RAUBER-KOPSCH 130—220 μ) wohl alle aus ein und derselben Quelle stammen. Die folgende Zusammenstellung von Glomerulusbildern, die unter gleicher Vergrößerung gewonnen sind, mag die im Verlauf der Entwicklung sich verändernde und individuell verschiedene Größe der Glomeruli veranschaulichen (Abb. 23). Mit zunehmendem Alter nimmt die Größe der Glomeruli zu, was besonders im ersten Lebensjahr der Fall ist; um das 20. Jahr ist das Größenwachstum etwa abgeschlossen. Die MALPIGHIschen Körperchen der Fetalnieren sind noch recht klein, und zwar messen wir bei einer 5 Monate alten Frucht eine Schwankungsbreite von 70—130 μ und eine Durchschnittsgröße von 104 μ; bei einer 7 Monate alten Frucht eine Schwankungsbreite von 80—140 μ und eine Durchschnittsgröße von 113 μ. KÜLZ stellte beim Neugeborenen eine Schwankungsbreite von 99—165 μ und eine Durchschnittsgröße von 138 μ Durchmesser fest. Diese Angaben würden etwa zu unseren Feststellungen passen. Bei einem Vergleich mit der Schwankungsbreite des Erwachsenen ist also damit zu rechnen, daß der Durchmesser der MALPIGHIschen Körper sich im Laufe des Lebens ungefähr verdoppelt und damit ihr Inhalt verachtfacht. Auf den ersten Blick sehen wir dann ferner, daß bei den Fetalnieren die Glomeruli sehr viel dichter stehen als bei den Erwachsenennieren; immer fällt eine größere Anzahl von ihnen in das Gesichtsfeld, während sonst nur ein, höchstens zwei Glomeruli darin Platz finden. Das hängt damit zusammen, daß bereits um die Zeit der Geburt (8—10 Tage nach der Geburt, TOLDT) die Neubildung der Nierenkörper ihren Abschluß gefunden hat. Die fertige Zahl der Glomeruli steht also auf einem kleinen Rindenbezirk zusammengedrängt, der später auf das vier- bis fünffache anwächst.

Wir haben schon vorher auf die Größenschwankungen innerhalb der gesunden Erwachsenenniere hingewiesen. Solche Größenunterschiede können überall

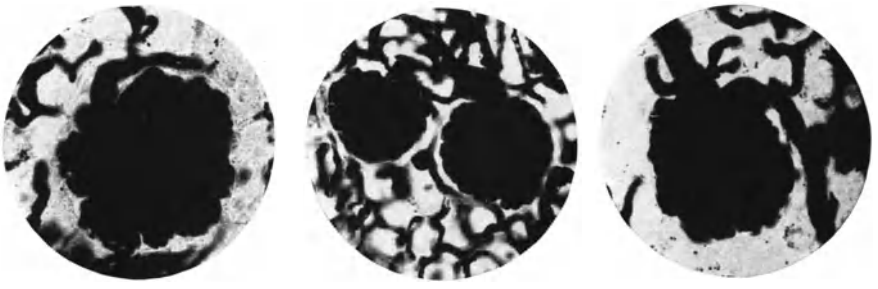
vorkommen, wir sehen sowohl im peripheren Teil der Rinde, wie in Marknähe kleine und große Knäuel nebeneinander stehen (vgl. die verschiedenen Bilder, auch VIRCHOW, HENLE, v. MÖLLENDORFF u. a.). Manchmal endigt gerade ein starker Wipfelast in einem einzigen großen Glomerulus dicht unter der Kapsel, während in seiner Umgebung kleinere Glomeruli überwiegen. In der Grenzschicht



Glomeruli aus der Embryonalzeit (5.—9. Monat)



Glomeruli jugendlicher Menschen (12—15 Jahre)



Glomeruli erwachsener Menschen

Abb. 23. Übersicht normaler Glomeruli verschiedener Lebensalter. Schnittdicke 120 μ.

am Fuße der A. interlobularis, wo sie im ganzen etwas spärlicher verteilt sind, trifft man allerdings durchschnittlich etwas größere Formen. So konnten wir z. B. für je 100 Glomeruli der äußersten Rindenschicht eine Durchschnittsgröße von 212 μ, der Grenzschicht eine solche von 226 μ feststellen, während die Gesamtdurchschnittsgröße 219 μ betrug. Trotzdem wird man auf Grund meiner Untersuchungen an Erwachsenennieren nicht von einem gesetzmäßigen Verhalten sprechen dürfen, wie das gelegentlich geschehen ist (BOWMAN, KÖLLIKER, GERLACH). Beim Rind soll es nach TEREG gerade umgekehrt sein. Dieser Größenunterschied zwischen dem inneren und äußeren Rindenbezirk

ist schon von früheren Untersuchern bei embryonalen und Neugeborenennieren beobachtet worden, später hat KÜLZ beim Neugeborenen wieder darauf hingewiesen und zuletzt hat MOBERG diese Beobachtung wieder bestätigt. Auch für die Fetalnieren kommen wir zu demselben Ergebnis und haben z. B. bei einer 5 Monate alten Frucht für die Glomeruli der äußersten Rindenschicht eine Durchschnittsgröße von 86 μ, für die Glomeruli der innersten Rindenschicht eine solche von 106 μ festgestellt. In dieser Zeit ist ein solcher Unterschied wohl verständlich, weil in der Peripherie Glomeruli neu gebildet werden, während die in Marknähe gelegenen schon länger entwickelt sind (SCHWEIGGER-SEIDEL). Da bald nach der Geburt der Zuwachs aufhört, gleicht sich der Größenunterschied zwischen jüngeren und älteren MALPIGHIschen Körperchen mit zunehmendem Alter allmählich aus. KÜLZ und auch MOBERG nehmen an, daß schon nach 2 Jahren dieser Ausgleich vollzogen ist. Wir müssen demnach mit TOLDT den Größenunterschied zwischen innerer und äußerer Rinde als eine Wachstumserscheinung auffassen und brauchen uns nicht wundern, wenn beim ausgereiften Menschen dieser Unterschied ziemlich verwischt ist. Die natürliche Schwankungsbreite der Glomeruli innerhalb der normalen Erwachsenenniere wird davon selbstverständlich nicht berührt. Die Ansicht von CHRZONSZCZEWSKY, daß die Größe der Glomeruli von der Stärke der Arterienäste abhängig sei, aus denen die Vasa afferentia ihren Ursprung nehmen, scheint mir etwas gesucht und nicht gut damit in Einklang zu bringen, daß eben auch in der Peripherie große Knäuel anzutreffen sind. Noch weniger kann ich MORISON folgen, wenn er vermutet, daß die mit *kurzen* Gefäßen am Stamm der Interlobularis hängenden Glomeruli gut injiziert und deshalb groß, die anderen aber schlecht injiziert und klein seien. Bei unserer Injektionstechnik glaube ich an keinen Zusammenhang, zumal ja auch an nichtinjizierten Nieren dieselben Beobachtungen gemacht werden. Eher gewinnt man den Eindruck, daß eine gewisse Beziehung zwischen der Größe des Glomerulus und der Stärke des zugehörigen Vas afferens besteht (HYRTL), denn die in der Grenzschicht gelegenen großen Knäuel entsprechen ganz den dort *starken* Vasa afferentia, die nach Passieren des Glomerulus noch das Marklager durchströmen müssen.

Nach meinen Beobachtungen ist dann auch die Funktion von Bedeutung für die Größe, so daß man direkt von einer funktionellen Hypertrophie sprechen kann. In kranken Nieren, z. B. Schrumpfnieren, ist uns das etwas durchaus Bekanntes, daß für die große Zahl ausgefallener Glomeruli sich Riesenglomeruli bis zu einer Größe von 350 μ entwickeln. Aber auch in gesunden Nieren mit starkem Flüssigkeitsumsatz läßt sich eine solche Vergrößerung nachweisen. Ich erinnere an die Untersuchungen von STEFKO an Kirgiesennieren, der neben der ellipsoiden Form vor allem eine Größenzunahme feststellte und sie mit dem reichlichen Teegenuß dieser Bevölkerung in Zusammenhang brachte. Mir ist eine Vergrößerung vor allem bei Diabetikern und älteren Menschen mit Arteriosklerose aufgefallen, die im Leben eine starke Polyurie hatten. Bei ihnen haben die größten Knäuel auch 300 μ Durchmesser überschritten und die Durchschnittsgröße lag deutlich über der Norm (z. B. schwerer Diabetiker unter 100 Glomeruli war der kleinste 180 μ, der größte 310 μ, der Durchschnitt 249 μ oder in einem anderen Fall war der kleinste 200 μ, der größte 310 μ, der Durchschnitt 254 μ; in einem dritten Fall war der kleinste 220 μ, der größte 340 μ, der Durchschnitt 264 μ). Beim Diabetes, wo ja das ganze Organ vergrößert ist, kann diese Arbeits-

hypertrophie auch mit den veränderten Stoffwechselverhältnissen im Zusammenhang stehen (s. FAHR). Die erhöhte Leistung solcher Nieren bezüglich der Harnabsonderung kommt auch nach dem Tode noch in einer hohen Durchströmungskapazität zum Ausdruck (RIGO).

Wir müssen uns noch mit dem Innenbau der Glomeruli beschäftigen. Aus der historischen Entwicklung dieser Frage möchte ich hervorheben, daß bereits BOWMAN (1842) eine recht genaue Schilderung und Darstellung vom Aufbau der MALPIGHIschen Körperchen gibt. Später hat dann C. LUDWIG (1871) das Ergebnis seiner Untersuchungen folgendermaßen zusammengefaßt:

„Das Vas afferens zerlegt sich unmittelbar nach seinem Übertritt in die kugelige Höhlung des Harnkanals in 4—8 Ästchen, welche möglichst auseinander und in größten Bögen bis gegen den Ursprung des Kanalhalses hindringen. Auf diesem Wege entläßt jeder Ast zahlreiche Zweige, welche letztere, wie es scheint, gegen das Zentrum der Kapselhöhle hin allmählich zum Vas efferens zusammenfließen. — Die aus einem der Hauptzweige des arteriellen Vas afferens hervorgegangenen Capillaren vereinigen sich sehr häufig auch wiederum in einem gemeinschaftlichen Venenzweig, so daß eine der arteriellen Verzweigung entsprechende venöse Sammlung entsteht. Geschieht dieses, so zerfällt der Glomerulus in einzelne Gefäßlappen, die nur am Arterien- und Venenende zusammenhängen."

HENLE (1873) der sich ebenfalls gründlich mit diesen Dingen befaßte, äußert sich dann ähnlich, wenn er sagt:

„Das Vas afferens bildet den Glomerulus dadurch, daß es doldenförmig in eine Anzahl von Ästen zerfällt, die sich wiederholt teilen, nach kurzem geschlängelten Verlauf schleifenförmig umbeugen und wieder zu einem Stämmchen, Vas efferens, sammeln, welches neben dem zuführenden Gefäß, meist merklich enger als dies, die Kapsel wieder verläßt. Die Büschel schleifenförmiger Gefäße sind zu einem Knäuel zusammengedrängt, die die Form der Kapsel wiederholt oder vielmehr dieselbe bestimmt; in der unversehrten Kapsel liegen sie so dicht, daß es kaum möglich ist, den Gang einzelner Gefäße zu verfolgen; an dem isolierten Glomerulus lassen die über den Rand hervorragenden Blutgefäßschlingen, so wie Furchen, die ihn in Lappen abteilen, den Bau desselben erraten. Fast regelmäßig scheidet den Glomerulus eine in der Fortsetzung der Längsachse des Harnkanälchens von der Peripherie gegen die Anheftungsstelle vordringende Spalte in zwei mit planen Flächen einander zugewandte Halbkugeln; durch Druck läßt sich jede dieser Halbkugeln in Läppchen zerlegen, die an dem Arterienstämmchen, wie die Läppchen einer Traube an dem Stiel hängen."

Von den neueren Arbeiten erwähne ich dann die von JOHNSTON (1899), der mit einer Wachsplattenrekonstruktion den genaueren Gefäßverlauf zu ergründen suchte. Er findet einige tief einschneidende Lappen und zahlreiche Anastomosen zwischen den Capillaren. Die Frage der Capillaranastomosen ist dann bis in die Gegenwart strittig geblieben und von den verschiedenen Arbeiten sind entgegengesetzte Standpunkte verfochten worden. Zuletzt haben VIMTRUP und v. MÖLLENDORFF die Ansicht vertreten, daß beim Menschen die Capillaren keine Anastomosen eingehen. VIMTRUP hat in einem günstigen Fall mit einer feinen Glasnadel die einzelnen Capillarschlingen nacheinander aufheben können und dabei keine Anastomosen entdeckt. Trotzdem ist die Diskussion auch heute noch nicht abgeschlossen, wie die jüngste Arbeit von J. G. G. BORST (1931) zeigt, der mit einer neuen Technik wieder zu einer entgegengesetzten Auffassung gelangt.

Beim Studium des Innenbaues der Glomeruli begegnen wir trotz Aufhellung ebenfalls Schwierigkeiten, weil die Dichte einer vollkommenen capillaren Injektion uns den Einblick verhindert. Wie bei anderen Gelegenheiten müssen wir daher auch hier aus unvollständig injizierten oder auch dünneren Schnitten

unsere Schlüsse ziehen. Die Stärke unserer Gefäßforschung liegt also nicht so sehr auf diesem Gebiet, weil wir eben auch schrittweise aufbauen müssen. Da durch meine bisherigen Untersuchungen die Vorstellungen vom Bauplan der Glomerulusgefäße nicht nennenswert gefördert worden sind, so möchte ich

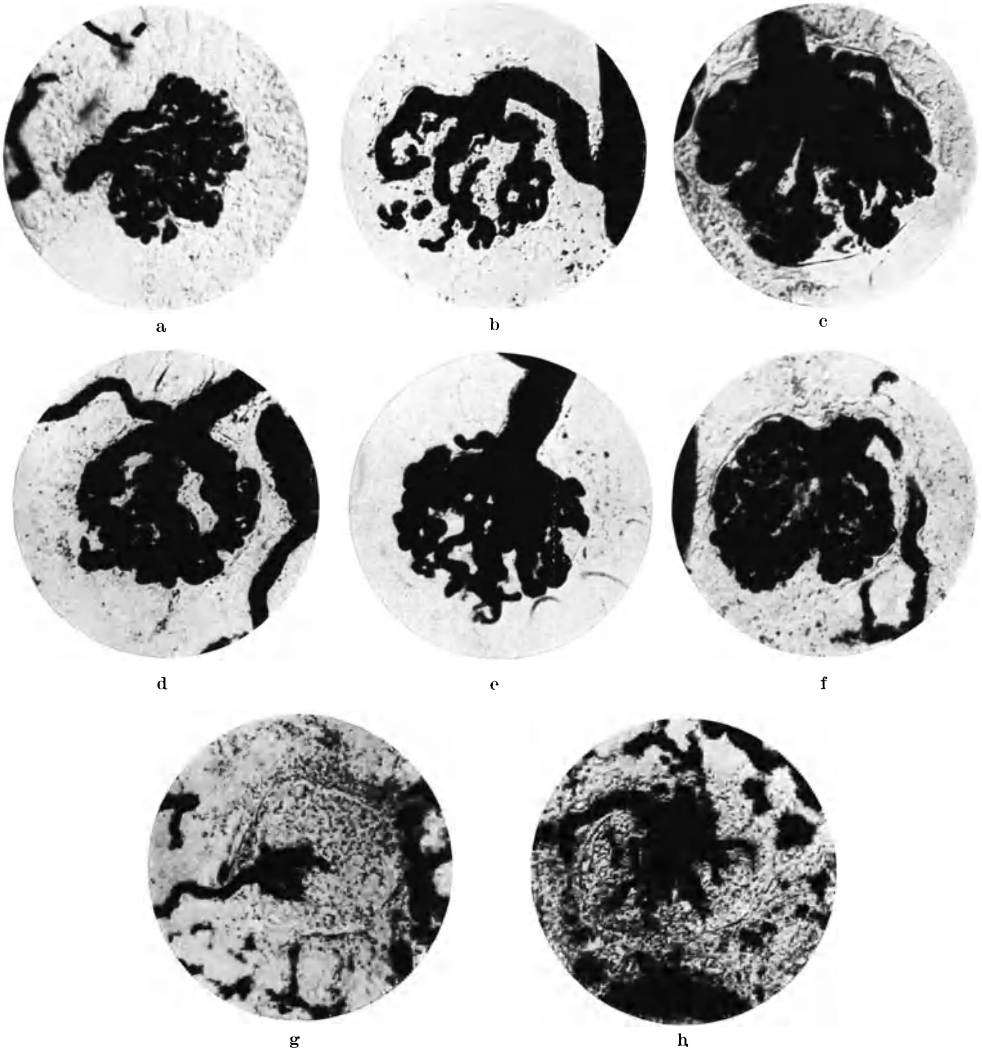


Abb. 24 a—h. Den Innenbau des Glomerulus veranschaulichende Abbildungen. Die Glomeruli der 3. Reihe sind von der Vene aus injiziert und zeigen die zentrale Lage des die verschiedenen Zweige sammelnden Vas efferens. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 130fach.

auf die ansehnliche, stark histologisch durchsetzte Literatur über den Innenbau der Glomeruli nicht näher eingehen. Ich möchte nur auf wenige sichergestellte Beobachtungen aufmerksam machen und sie mit Bildern belegen.

Meine eigene Ansicht über den Gefäßaufbau des Glomerulus geht dahin, daß das Vas afferens nach seinem Eintritt in den MALPIGHIschen Körper sich in eine wechselnde Anzahl von 3—8 Ästen teilt. Diese Äste streben in dem kugeligen

Raum sofort auseinander und gehen dann in stark gewundene Capillarschlingen über (vgl. Abb. 24). Auf diese Weise bilden sie selbständige Gefäßläppchen, deren Trennungslinie sehr tief eingreifen kann. Als Ausdruck dieser Läppchentrennung sehen wir schon an der Oberfläche 1—6 mehr oder weniger tiefe Einkerbungen. Die verschiedenen Läppchen stehen in keiner anastomotischen Verbindung miteinander, denn wir sehen in unseren injizierten Nieren öfters den isolierten Ausfall einzelner Läppchen. Damit hängt zusammen, daß man auch bei einem nur teilweise injizierten Glomerulus die Injektionsflüssigkeit im Vas efferens abfließen sehen kann (Abb. 25). Ob zwischen den Capillaren innerhalb eines Läppchens Anastomosen bestehen, konnte ich bisher nicht sicher entscheiden. Aus den Capillaren jedes Läppchens sammeln sich wieder stärkere Äste, die sich zum Vas efferens vereinigen. Wie dieses Vas efferens sich im Glomerulus sammelt und denselben verläßt, sehen wir am besten bei Veneninjektionen, wo die Glomeruli, wenn überhaupt, nur unvollständig injiziert sind (Abb. 24). Die injizierten Schlingen liegen nach dem Mittelpunkt des Glomerulus zu und deuten darauf hin, daß die verschiedenen Zweige sich dort zu dem gemeinsamen herausführenden Gefäß sammeln. Ist das Vas efferens nicht sichtbar, so zeigt sich öfters nur eine charakteristische zentrale Injektion.



Abb. 25. Trotz unvollständig injiziertem Glomerulus ist die Injektionsflüssigkeit in das Vas efferens eingedrungen. Schnittfläche 240 μ, Vergrößerung 90fach.

Einige Glomerulusanomalien beanspruchen nun noch unser Interesse. Nach der Literatur sind verschiedentlich schon Zwillingsglomeruli beobachtet worden, für deren Gestaltung folgende Möglichkeiten in Betracht kommen. Es können zwei Glomeruli in ein und derselben Bowmanschen Kapsel liegen, wie das Scagliosi beim Tier beobachtet und abgebildet hat. Lenhossek beschreibt ebenfalls solche Befunde und nennt auch Virchow als Gewährsmann. Welcher Art die von ihnen gesehenen Zwillingsglomeruli waren, geht allerdings aus der Arbeit nicht hervor. Beim Menschen haben wir solche Anomalien, wie sie Scagliosi beim Tier gefunden hat, bisher nie beobachtet, ich halte es aber wohl für möglich, daß die natürliche Lappung einmal sehr tief greift, so daß zwei getrennte Glomeruli entstehen, die dicht nebeneinander in derselben Kapsel liegen. Eine weitere Möglichkeit ist die, daß eine Zweiteilung des ganzen Malpighischen Körpers eintritt, wobei aber die entstandenen beiden Gefäßknäuel von dem *gleichen* Vas afferens gebildet werden. Der Ort der Spaltung ist durch eine Einsenkung der Bowmanschen Kapsel gekennzeichnet. Meines Wissens hat Beer zum erstenmal auf derartige Bildungsanomalien hingewiesen, und Herxheimer bringt in seiner Abhandlung über Gewebsmißbildungen ebenfalls ein solches Bild. Die Aufnahme 26a zeigt uns einen zweigeteilten Malpighischen Körper, der aus einer Niere stammt, die noch andere Zeichen der Entwicklungsstörung bot (Cystenbildung, embryonale Lappung usw.). Daß diese Formen häufig wären, kann ich im Widerspruch zu Beer nicht behaupten. Schließlich kann die Entwicklung der Zwillingsglomeruli noch einen Schritt weitergehen, so daß zwei vollausgebildete Glomeruli an der Spitze eines gemeinsamen Vas afferens dicht nebeneinander sitzen, wie die Knospen am Zweige (Abb. 26b). Die Trennung beider Glomeruli ist hier vollkommen durchgeführt

und der Schritt zum Normalen fast vollzogen. Schon BOWMAN scheint ähnliche Beobachtungen gemacht zu haben.

In der erwähnten Niere mit den Entwicklungsstörungen haben wir dann noch andere Fehlbildungen der Glomeruli in verschiedenen Variationen angetroffen. Cystische Glomeruli, Kapselverdickungen, Zwergglomeruli, verödete hyalinisierte Glomeruli, die ja sonst noch bei Nieren von Embryonen, Neugeborenen und Säuglingen vorkommen, waren dort keine Seltenheiten; auf sie möchte ich erst im pathologischen Teil näher eingehen.

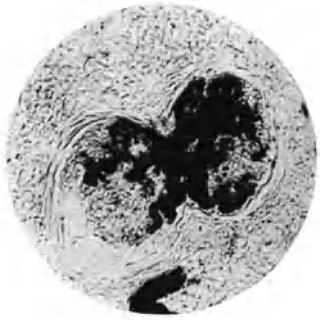


Abb. 26 a. Zwillingsglomeruli mit beginnender Kapseltrennung. Schnittdicke 40 μ, Vergrößerung 130fach.

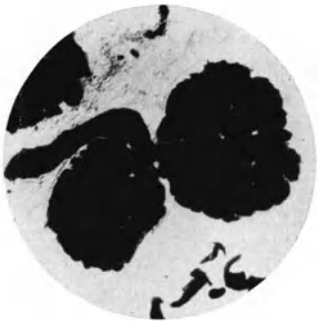


Abb. 26 b. Zwillingsglomeruli mit durchgeführter Kapseltrennung (Knospen am Zweig). Schnittdicke 40 μ, Vergrößerung 90fach.

g) Vasa efferentia.

Aus den Glomeruli heraus führen die Äste der *Vasa efferentia*, die meist beträchtlich dünner sind als die zuführenden Gefäße. Ihr Austritt erfolgt für gewöhnlich am Gefäßpol dicht neben dem eintretenden Gefäß, doch können sie mitunter auch an anderer Stelle den Glomerulus verlassen. Sie nehmen als selbständiges Gefäß noch einen kürzeren oder längeren Verlauf und zweigen sich dann in das Capillarsystem der Rinde auf. Häufig dürfte ihr selbständiger Verlauf länger sein als man anzunehmen gewohnt ist. Weiteren Aufschluß über das Verhalten der Vasa efferentia sollen uns die folgenden Bilder geben, die infolge ihrer unvollständigen Capillarinjektion besonders dazu geeignet sind (Abb. 27). Wir sehen häufig, daß am Wipfel der Interlobularis die aus dem Glomerulus heraustretenden Gefäße nach oben steigen und sich in dem dicht unter der Kapsel liegenden rundmaschigen Capillarnetz ausbreiten (Abb. 27a). Das injizierte Capillarnetz ist wie ein Schirm über dem Glomerulus ausgespannt. Wenn DEHOFF sagt, daß die Vasa efferentia wie die Ranken einer Pflanze nach oben klettern, so ist das sehr zutreffend. In den mittleren und unteren Rindenpartien nehmen sie mehr einen seitlichen oder nach abwärts gerichteten Verlauf und wir können sie zuweilen eine recht lange Strecke verfolgen, bis sie sich in das rundmaschige oder auch langmaschige Capillarnetz aufzweigen. Die dem Stamme der Interlobularis entfernter liegenden Glomeruli entsenden mit Vorliebe ihre Vasa efferentia direkt in das benachbarte langmaschige Capillarnetz des Markstrahles, mit dem sie in der Richtung zum Marklager hinabziehen (Abb. 27d). Auf diese Weise bekommt der Markstrahl eine gute arterielle Blutversorgung. Dafür spricht auch das Ergebnis der Veneninjektionen, bei denen das Capillargebiet der Markstrahlen (und auch die Glomeruli) häufig nicht injiziert sind. Daraus wird man schließen können, daß diese Bezirke dem

arteriellen System näher liegen. Aber die Annahme von STEIN (1864), der sich auch KEY anschloß, daß grundsätzlich die Vasa efferentia sich zuerst in das langmaschige Netz verzweigen und von dort aus erst die Versorgung des rundmaschigen Capillarnetzes erfolge, ist sicher nicht richtig. In unseren Präparaten lassen sich leicht viele Stellen auffinden, die eine Aufsplitterung in das rundmaschige Geflecht einwandfrei erkennen lassen.

In der Regel handelt es sich nur um *ein* Vas efferens, das aus dem Kapselraum heraustritt, höchst selten kommt es zur Ausbildung zweier, gleich- oder

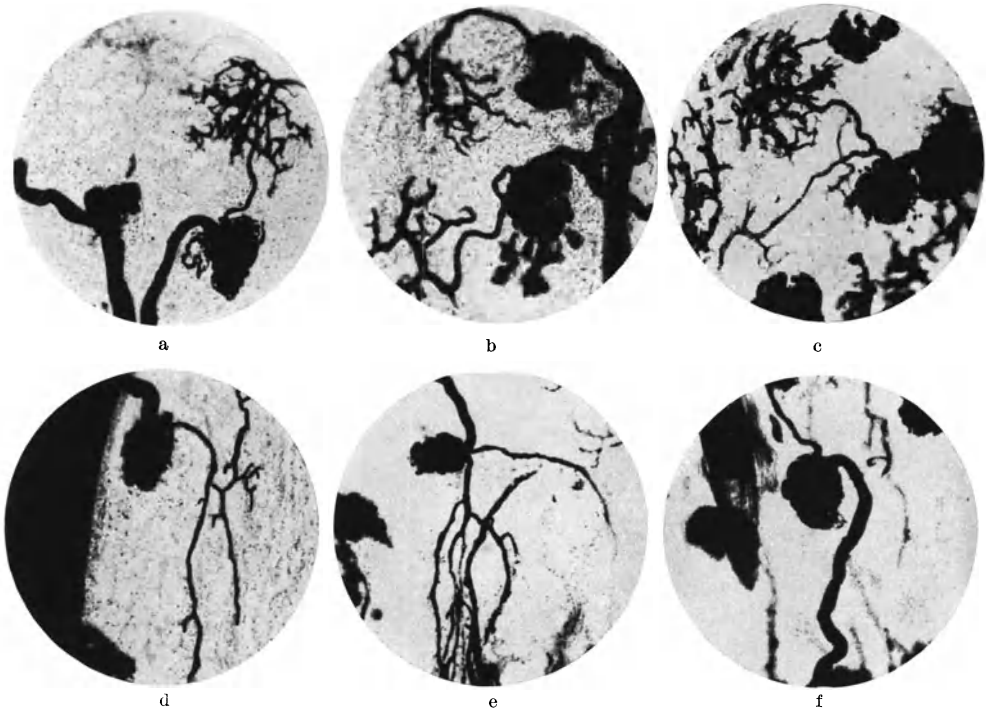


Abb. 27 a–f. Vasa efferentia. *d* Ausbreitung im Markstrahl, *e* Entwicklung zweier Vasa efferentia, *f* Vas efferens beträchtlich stärker als Vas afferens ($f = 20 : 45\ \mu$).

verschieden starker Vasa efferentia, wie das von KRAUSE und VIRCHOW beschrieben ist und wie wir das auf Abb. 27e sehen. Öfters tritt auch nach kurzem gemeinsamem Verlauf eine Teilung in zwei Zweige ein, die dann in divergierender Richtung auseinander streben (Abb. 27c). Von den beiden Zweigen geht bisweilen der eine in das rundmaschige, der andere in das langmaschige Capillarnetz. Anastomosen zwischen dem Vas afferens und efferens, die KOSUGI (1927) auf Grund von Studien in der Kaninchenniere angibt, konnten wir in der Menschenniere bisher nirgends feststellen. Ebensowenig hat v. MÖLLENDORFF an seinen Präparaten sich von deren Vorhandensein überzeugen können.

Über die Stärke der aus dem Glomerulus herausführenden Gefäße wäre noch ein Wort zu sagen, weil es darüber Meinungsverschiedenheiten gegeben hat. Wenn wir für die Vasa afferentia eine Stärke von 20—50 μ festgestellt haben, so ergibt sich für das Kaliber der Vasa efferentia eine Schwankungsbreite von 15—25 μ. Entgegen der Lehrmeinung ist eine Anzahl Autoren der Ansicht, daß

ein wesentlicher Kaliberunterschied zwischen beiden Gefäßen nicht besteht (LUDWIG, STÖHR, DISSE u. a.). Auch ist von anderer Seite schon bestritten worden (STEIN, JOHNSTON u. a.), ob denn auch wirklich dieses angenommene Stärkeverhältnis zu Recht besteht, oder ob nicht der Größenunterschied als Folge der Injektionstechnik anzusehen ist. Es wäre doch immerhin denkbar, daß durch den Injektionsdruck das Vas afferens erweitert würde, während das kleinere Kaliber des Vas efferens eine Folge geringerer Füllung sein könnte. Schon HYRTL hat dem zweifelnden LUDWIG darauf entgegengehalten, daß dann die Aufzweigung innerhalb des Glomerulus von entscheidender Bedeutung sein müßte. Das hat sich aber nicht bestätigt, denn gerade bei beschuppten Amphibien, deren kleine Knäuel nur wenig Krümmungen aufweisen, ist trotz des geringeren Hindernisses der Dickenunterschied des austretenden Gefäßes zum eintretenden sehr auffallend, während umgekehrt, bei nackten Amphibien, deren Knäuel groß und sehr verschlungen sind, der Unterschied weniger in die Augen fällt. Bei der von uns geübten Technik und guter Capillarinjektion kann ich ebenfalls diese Bedenken nicht gelten lassen, auch widerspricht das bisweilen *stärkere* Vas efferens einer solchen Ansicht. Die in der Harnsekretion liegende physiologische Funktion des Glomerulus rechtfertigt gleichfalls das angenommene Stärkeverhältnis zwischen Afferens und Efferens. An der Tatsache ist also nicht zu zweifeln, trotzdem wird man v. MÖLLENDORFF Recht geben, wenn er sagt, daß *sichere* Angaben über die Kapazität dieser Gefäße deshalb nicht möglich sind, weil im Leben mit dauernden Kaliberschwankungen zu rechnen ist.

Des weiteren hat dann BOWMAN die Ansicht vertreten, daß die Vasa efferentia kaum größer seien als die Capillaren des Maschennetzes, in das sie sich auflösen. VIRCHOW hält das für unrichtig und findet sie entschieden größer. Schon die Betrachtung unserer Bilder zeigt, daß von einem regelmäßigen deutlichen Größenunterschied keineswegs die Rede sein kann; zwar sind meist die Vasa efferentia einwandfrei stärker als die Capillarschlingen, doch finden sich auch gröbere Abschnitte des Capillarnetzes, wo das umgekehrte der Fall ist. Dieses ungleichmäßige Verhalten kommt auch in unseren Messungen zum Ausdruck, die ja für die Vasa efferentia eine Stärke von 15—25 μ ergaben, während wir für die Capillarschlingen Werte von 5—15 μ unter Umständen bis zu 30 μ ermittelten. Aus dem Rahmen dieser Messungen fallen allerdings die Vasa efferentia der in der Grenzschicht gelegenen Glomeruli heraus, die bekanntermaßen auffallend stark sind und das angegebene Maß erheblich überschreiten können (25—60 μ, ja bis 80 μ); wir sehen sogar, im Gegensatz zu dem sonstigen Verhalten des öfteren ein Gefäß den Glomerulus verlassen, das ebenso dick oder noch dicker ist als das Vas afferens (Abb. 27f). Aber auch sonst nehmen die Vasa efferentia der untersten Glomeruli eine Sonderstellung ein, weil sie zum größten Teil direkt hinab zum Marklager ziehen und sich dort in ein ganzes Bündel von starken Art. rectae spuriae aufzweigen. Merkwürdigerweise sind diese zahlreichen Markgefäße kaum schwächer als das Ursprungsgefäß. In diesem Verhalten sah VIRCHOW ein starkes Beweismoment gegen die Annahme, daß die Vasa efferentia sich in Art. rectae spuriae auflösen. Dieser Ansicht ist aber schon in früheren Zeiten widersprochen worden und mit unseren Präparaten ist leicht der unwiderlegliche Beweis erbracht, daß die Vasa efferentia der untersten Glomeruli in großer Zahl in die Art. rectae

spuriae übergehen. Diese Probleme werden uns später bei Besprechung des Marklagers noch weiter beschäftigen.

h) Das Capillarsystem der Nierenrinde.

Aus meinen bisherigen Darlegungen geht hervor, daß der Zustrom des Blutes zum Capillargebiet fast ausschließlich über die Glomeruli erfolgt und daß nur wenige Bahnen existieren, die unter Umgehung dieses gewöhnlichen Weges direkt ins Capillarnetz führen. Wie die aus den Glomeruli herausführenden Gefäße und die freien Rindenäste in das capillare Maschennetz einmünden, haben wir gleichfalls in den vorangegangenen Abschnitten gesehen. Im folgenden soll uns der Bauplan des Capillarsystems selbst beschäftigen. Auch hier reichen unsere Kenntnisse schon ziemlich weit zurück, insofern Huschke (1828) und J. Müller (1830) bereits ein polygonales und langmaschiges

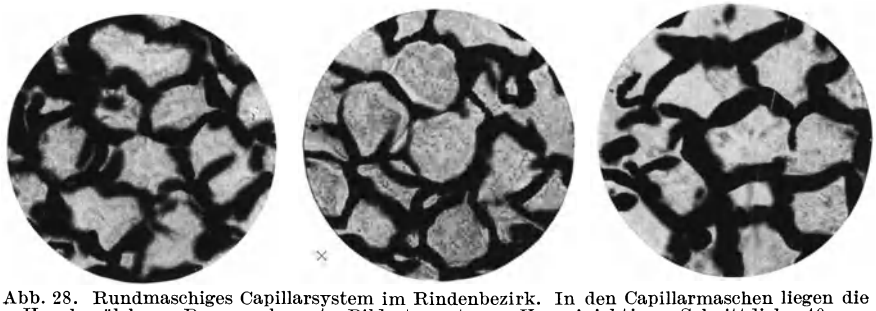


Abb. 28. Rundmaschiges Capillarsystem im Rindenbezirk. In den Capillarmaschen liegen die Harnkanälchen. Das angekreuzte Bild stammt von Veneninjektion. Schnittdicke 40 μ, Vergrößerung 124fach.

Capillarnetz unterschieden haben. Von Hyrtl wurden diese Beobachtungen dann noch ergänzt durch Feststellung der glomerulusfreien peripheren Zone, die er *Cortex corticis* nannte.

Diese Einteilung des Capillarsystems der Nierenrinde in das glomerulusfreie Gebiet des Cortex corticis, das rings um die Glomeruli gelegene polygonale oder rundmaschige Capillarnetz (Labyrinth) und das langmaschige Geflecht der Markstrahlen gilt auch heute noch. Der Aufbau des Capillarnetzes von Cortex corticis und Labyrinth ist vollkommen gleichartig und beide gehen unmittelbar ineinander über. Die folgenden Aufnahmen geben uns in schwacher und starker Vergrößerung ein Bild, wie diese feinste Gefäßverteilung im Rindenbezirk normalerweise aussieht (Abb. 28, 29, 123). Wie wir sehen, handelt es sich um ein rundliches oder polygonales, zumeist 4—6eckiges Maschennetz, das rings um die gewundenen Harnkanälchen gelegt ist. Die Capillaren liegen der Wand des Harnkanälchens dicht an und schwanken nach unseren Messungen in ihrer Stärke zwischen 5 und 15 μ bei einer Durchschnittsgröße von etwa 10 μ. Bei gesunden Nieren ist ihr Kaliber einheitlicher und gleichmäßiger als bei kranken Nieren. Die Gestalt ihrer Maschen kann sich ändern, je nachdem die Tubuli contorti im Schnitt getroffen sind; bei schrägem oder tangentialem Schnitt nehmen sie mehr eine quergestellte ovale oder wurstförmig gebogene Form an, was besonders im Cortex corticis der Fall ist. Keineswegs ist es aber so, wie seit der Veröffentlichung von Stein (1865) oft angenommen worden ist, als ob unter der Oberfläche der Rinde ein Bogen langmaschiger Capillaren gebildet sei, der eine direkte Verbindung zwischen zwei Markstrahlen herstellen

würde. Die in solchen schematischen Abbildungen angegebene Strukturähnlichkeit zwischen dem Geflecht des Cortex corticis und des Markstrahls ist nicht aufzufinden.

Von dem zusammenhängenden engen Netzwerk des Labyrinths wird das weitere und langmaschige Capillarnetz des Markstrahls (Processus Ferreini)

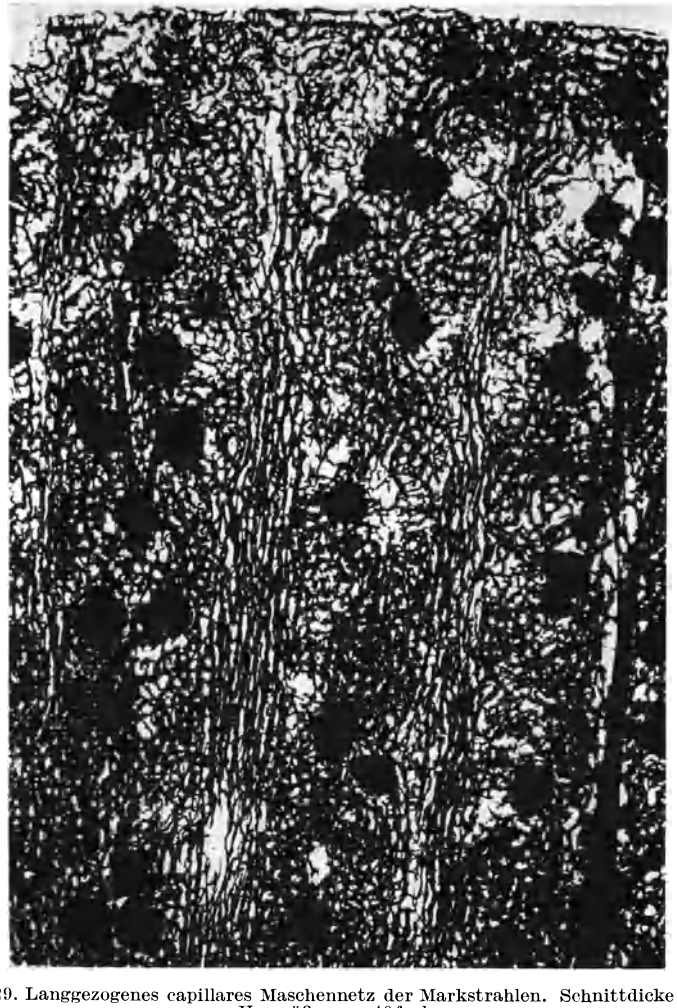


Abb. 29. Langgezogenes capillares Maschennetz der Markstrahlen. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

umrahmt. Seine ziemlich parallel verlaufenden langgezogenen Gefäßmaschen, die entlang den gestreckten Harnkanälchen nach abwärts ziehen, setzen sich deutlich gegen das übrige Capillarsystem ab (Abb. 29). Sie nehmen an der Spitze des Markstrahls ihren Ursprung aus dem rundmaschigen Geflecht und stellen auch nach den Seiten durch zahlreiche Anastomosen die Verbindung her. An vielen Stellen erhalten sie durch die Vasa efferentia benachbarter Glomeruli den starken Zustrom arteriellen Blutes. Das rundmaschige Netz schließt im wesentlichen mit der Rindengrenze ab und reicht nur an wenigen

Stellen, wo es die Tubuli der untersten Glomeruli versorgt, keilförmig in das Marklager hinein. Demgegenüber setzt sich das nach unten etwas breiter werdende langmaschige Netz in die Pyramide hinein fort und nimmt Anschluß an das dortige zwischen den Gefäßbündeln liegende Capillarsystem. Wie wir später sehen werden, erfolgt zum Teil auch ein Abfluß in das in der Grenzschicht liegende Venengeflecht.

Über die Art der Durchblutung in den verschiedenen capillaren Rindenbezirken sind im Laufe der Jahrzehnte allerlei Betrachtungen angestellt worden. STEIN ist wohl der erste, der auf Grund von Doppelinjektionen ein rein arteriell versorgtes Netz von einem rein venösen trennen zu können glaubte. Das von ihm gewonnene eigentümliche Bild der Gefäßverteilung schildert er folgendermaßen:

„Die Summe der capillaren Arterien erscheint im Bilde von Säulen, welche durch von Capillaren gebildete Bogen verbunden werden; je zwischen zwei Säulen, von verbindenden Bogen überdeckt, finden sich in einem hellen Felde, das keine weitere Capillarinjektion zeigt, die Bäumchen der Arteria renalis, mit den daran hängenden Glomerulis. — Wird die Vene mit blauer Masse injiziert, so ist das eben genannte helle Feld von einer Säule blauer Capillarverzweigungen bedeckt, und es wechselt regelmäßig ein blau und rot injiziertes Feld ab, in welch ersterem die roten Glomeruli scharf hervorstechen. Schon dem unbewaffneten Auge erscheint alsdann die Rindensubstanz abwechselnd rot und blau gestreift, welche Streifung sich bei mikroskopischer Untersuchung in ein doppeltes Maschennetz auflöst; das venöse Netz, welches die Glomeruli und gewundenen Kanäle umspinnt, ist in gleichmäßige polygonale Maschen geteilt, währenddem das arterielle Netz, welches die gestreckten Kanäle bedeckt, ein langmaschiges zu nennen ist."

Ich habe schon gesagt, daß wir die über den Wipfeln der Interlobulares liegenden Bogen langmaschiger Capillaren, die die Verbindung zwischen zwei Markstrahlen herstellen sollen, nicht gefunden haben.

Etwa um dieselbe Zeit kommt KEY zu folgenden, in schönen Bildern veranschaulichten Schlüssen. Er glaubt, daß das Blut, das die Glomeruli auf dem Wege über die Vasa efferentia verläßt, sich zuerst in das Capillarnetz um die geraden Kanäle, also des Markstrahls, ergießt und erst dann in das rundmaschige Netz um die Glomeruli einströmt, von wo die Venen es fortführen.

Ebenso unterscheidet KÖLLIKER (1867) bezüglich der Blutversorgung ein arterielles Capillarnetz, das mit länglichen Maschen die Kanälchen der Markstrahlen umspinnt und ein zweites, die gewundenen Kanälchen von allen Seiten umgebendes Capillarnetz, aus dem die Venenwurzeln entspringen. Auch C. LUDWIG betont besonders, daß das Vas efferens nach Verlassen der Kapsel zunächst seine Richtung gegen den zugehörigen Markstrahl nimmt.

Der auf Grund meiner eigenen Untersuchungen vorliegende Tatsachenbestand ist folgender: Es steht fest, daß die Wipfelglomeruli der Aa. interlobulares vorzugsweise ihre Vasa efferentia in das dicht unter der Oberfläche gelegene rundmaschige Capillarnetz des Cortex corticis entsenden. Wir beobachten aber auch, daß an vielen anderen Stellen die Vasa efferentia in das rundmaschige Geflecht des Labyrinths einmünden. Es ist demnach sicherlich nicht richtig, daß das gesamte von den Arterien in die Rinde gepreßte Blut zuerst in das langmaschige Capillarnetz des Markstrahls fließt und von dort aus erst ins rundmaschige Netz und in die Venen gelangt. Dagegen spricht mir außer meinen Beobachtungen auch noch der geringe Gesamtquerschnitt des langmaschigen Capillargeflechts wie sein zum Marklager gerichteter Blutstrom. Diese Argumente schließen aber nicht aus, daß der Markstrahl vorwiegend arteriell versorgt wird,

wie die zahlreichen Vasa efferentia beweisen, die wir in sein Capillarnetz eintreten sehen. Auch spricht für eine gute arterielle Blutversorgung vielleicht noch die Tatsache, daß bei Veneninjektionen die Füllung des Markstrahlnetzes oft schlecht gelingt. Dieses Verhalten dürfte durch einen längeren und schwierigeren Weg von der Vene zum Markstrahl bedingt sein. Allerdings kommt hinzu, daß die schlaffen Wände der Venen und Capillaren weniger imstande sind, den Injektionsdruck fortzupflanzen als die muskelstarken und elastischen Arterienwände. — Die bei den Veneninjektionen gewonnenen Präparate zeigen vor allem aber eine pralle Füllung des um die Glomeruli gelegenen rundmaschigen Capillarnetzes, so daß wir daraus schließen können, daß dieser Bezirk dem Venensystem näher gelegen ist. Wir müssen aber auch in diesem Gebiet mit arteriellem Zustrom rechnen, weil wir zahlreiche Vasa efferentia in dasselbe einmünden sehen.

Auf Grund dieser Beobachtungen und Überlegungen komme ich daher zu dem Schlusse, daß eine scharfe Trennung zwischen einem rein arteriell und einem rein venös versorgten Capillarnetz keineswegs möglich ist. Das Markstrahlnetz scheint zwar vorwiegend arteriell versorgt zu sein, aber das rundmaschige Capillarnetz stellt nicht bloß den venösen Abfluß dar, sondern erhält auch starken arteriellen Zustrom.

Schließlich mache ich darauf aufmerksam, daß die von HYRTL eingeführte Trennung in ein „nutritives" und in ein „sekretorisches" Capillarsystem in der Rinde der menschlichen Niere keine Bedeutung erlangt. Die zahlreichen glomerulusfreien Arterien, die HYRTL bei Knochenfischen gefunden hat und deren Übergang in Venen er verfolgte, sind keineswegs beim Menschen in gleicher Zahl aufzufinden. Die spärlichen freien Äste, die von uns in der menschlichen Niere festgestellt worden sind, können unmöglich den ganzen Rindenbezirk ernähren. Eine solche Unterscheidung mag bei der Blutverteilung im Marklager eher ihre Bedeutung haben, hier in der Rinde hängen die beiden Systeme ja ohnehin im Capillarnetz untrennbar miteinander zusammen.

CHRZONSZCZEWSKY nimmt auf Grund von Untersuchungen an Tiernieren (Kaninchen, Schaf und Katze) außer dem nutritiven und sekretorischen, noch ein drittes „regulatorisches" Gefäßsystem an und versteht darunter die auf die Oberfläche des Organs hindurchtretenden Gefäße. Auch ich bin der Ansicht, daß solche dem Zirkulationsaustausch dienende Bahnen vorhanden sind, doch ist ein solches „System" in den verschiedenen Nieren ganz unregelmäßig und ungleichmäßig ausgebildet. Zudem kann dieser Zirkulationsausgleich auch auf dem Weg über das sog. „nutritive System" erfolgen, was wir am deutlichsten bei der Schrumpfniere sehen, wo in der Rinde selbst, im Marklager und über die perforierenden Kapseläste sich ein starker Kollateralkreislauf herausbildet. Ich bestreite natürlich keineswegs die drei genannten Möglichkeiten, aber die ganz unregelmäßige Anlage dieser „Systeme" und das teilweise Ineinandergreifen ihrer Funktion führt mich zu der Überzeugung, daß eine solche schematische Einteilung in dem sinnvollen Bauplan der Natur nicht enthalten, sondern daß sie künstlich und gezwungen ist. Eher scheint mir noch die Ansicht von STÖRK (1912) und einiger neuerer Autoren [TRAUT (1921), MORISON (1926), MOORE (1927)] von Bedeutung, die in der Gefäßversorgung des einzelnen Nephron ein zusammenhängendes Ganzes sehen. In Schrumpfnieren, wo infolge starker Druckanwendung bei der Injektion sich öfter die dem Glomerulus zugehörigen Harnkanälchen mit Farbflüssigkeit gefüllt haben, konnte ich wiederholt beobachten, daß das vom Vas efferens gebildete Capillarnetz sich über die zugehörigen

Harnkanälchen ausbreitet. Solche beobachteten Nephrone (s. Abb. 97) lagen allerdings unmittelbar unter der Kapsel, wo uns der Ausbreitungsmodus der Vasa efferentia ohnehin schon bekannt ist (s. Abb. 27a). Trotz dieser Beobachtungen wird ein allgemein gültiger Beweis schwer fallen und ich warne vor Schematismus und willkürlicher Abtrennung, weil das Capillarsystem ja überall eng miteinander verbunden ist (ebenso v. MÖLLENDORFF).

2. Die BERTINIsche Säule.

Im Vergleich zur Rinde, wo wir einen typisierten Gefäßaufbau vor uns haben, fällt bei der Gefäßverteilung in den BERTINIschen Säulen (1748) von vornherein eine gewisse Unregelmäßigkeit und Ungleichmäßigkeit auf. Das hängt wohl mit den besonderen Bildungs- und Entwicklungsverhältnissen dieses Nierenabschnitts zusammen, sowie mit der verschiedenen Größe und Ausdehnung des zwischen den Pyramiden liegenden und von den Columnen eingenommenen Raums. Aus den zu beiden Seiten der BERTINIschen Säule verlaufenden dicken Gefäßstämmen der Aa. interlobares, vor allem aber der späteren Aa. arciformes entspringen ziemlich unregelmäßig bald von der einen, bald von der anderen Seite ihre Aa. interlobulares. Hinsichtlich Stärke und Verlauf zeigen diese Arterien große Mannigfaltigkeiten. Die stärksten Ursprungsstämme möchte man allerdings noch zum Ausbreitungsbezirk der A. arciformis rechnen oder ihr gleichsetzen, doch bald nach ihrem Eintritt in die Columne teilen sich dieselben in wenig größere Äste, die den Interlobulararterien der Rinde entsprechen und ihnen auf Grund unserer Messungen nur wenig an Größe nachstehen. In ihrem kurzen Verlauf ziehen die Aa. interlobulares meist von einer Columnenseite zur anderen und spalten sich in divergierende Äste (Abb. 30). Sie können aber auch durch frühzeitige Abknickung eine ganz andere Verlaufsrichtung bekommen (Abb. 31) bzw. nach oben oder unten einen großen Bogen schlagen, so daß ihre letzten Aufzweigungen in vollkommen entgegengesetzter Richtung verlaufen (Abb. 30). Manchmal sieht man auch einen die Columne durchbohrenden Ast von der Mitte aus sich nach beiden Seiten verzweigen, oder in einer Spirale der Länge nach durch die Columne ziehen (Abb. 32). Beim

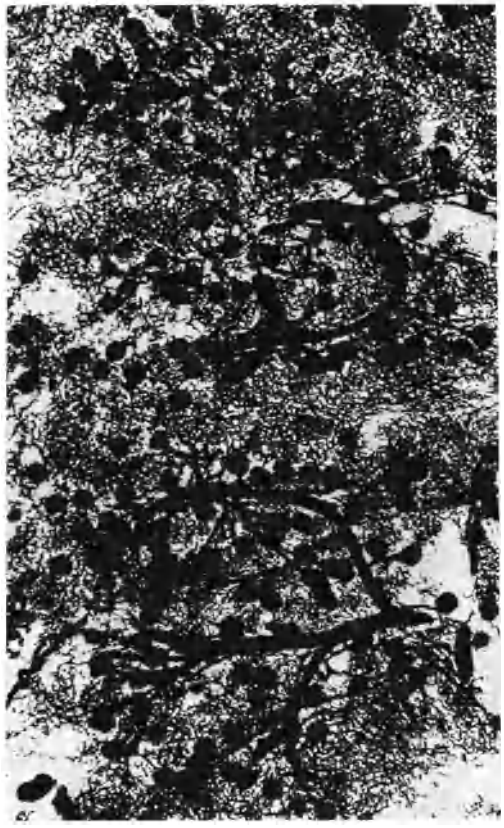


Abb. 30. Übersichtsbild einer BERTINIschen Säule. Bogenförmiger Verlauf einer Arteria interlobularis. Büschelförmige Aufsplitterungen nach Art einer Blütendolde. Haufenförmige Zusammenballungen von Glomeruli. In der Mitte ein durchlaufender Markstrahl. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 15fach.

Übergang der BERTINIschen Säule in die Rinde nehmen die Aa. interlobulares erst einen schrägen, später gerade zur Oberfläche gerichteten Verlauf.

Die Eigenart des Gefäßaufbaues zeigt sich dann vor allem im verschiedenen Abgang der Vasa afferentia, in der Länge und Verzweigung dieser Gefäße und in der Anordnung ihrer Glomeruli. Hier geben die Interlobulares in Anpassung an die engen Raumverhältnisse eine wechselnde Zahl langer Zweige ab, die unter verschiedenem Winkel, meist unter spitzem oder rückläufig unter stumpfem Winkel abgehen. Da diese Zweige sich oft noch mehrfach teilen, so ist man manchmal im Zweifel, ob man sie als Endaufzweigungen der A. interlobularis oder bereits als Verästelungen eines Vas afferens ansprechen soll. Auf alle Fälle sind die Vasa afferentia in den BERTINIschen Säulen besonders lang und stark aufgezweigt, wie wir das höchstens noch in der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark antreffen. Recht markant sind auch die büschelförmigen Aufsplitterungen nach Art einer Blütendolde, wo aus einer Interlobularis 6, 8 und mehr lange Vasa afferentia hervorgehen und unter weiterer dichotomer Teilung nach verschiedenen Richtungen ausstrahlen (Abb. 30, 32 und 33). Manchmal sieht man auch von *einem* zentralen Punkt aus eine große Zahl von Vasa afferentia sternförmig nach allen Richtungen des Raums auseinanderstrahlen. Bei einer solchen Anordnung ist es möglich, daß unter den gegebenen Zirkulations- und Raumverhältnissen sehr viele der für die Nierenfunktion so wichtigen Glomeruli in den Columnen Platz finden.



Abb. 31. BERTINIsche Säule mit charakteristischem haken- und bogenförmigem Gefäßverlauf. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

Noch auf eine weitere Eigentümlichkeit der Vasa afferentia in diesem Nierenabschnitt ist hinzuweisen. Wenn man den Stamm einer Interlobularis verfolgt, so fällt auf, daß eine Strecke weit sämtliche Vasa afferentia nach derselben Columnenseite sich ausbreiten, von einem bestimmten Punkt ab ändert sich das und dann erfolgt der Abgang und Verlauf in entgegengesetzter Richtung (Abb. 33). VIRCHOW, der diese Beobachtung zuerst gemacht hat, spricht direkt von einem „neutralen" Punkt, von dem aus die Stiele der Glomeruli divergierend auseinanderhängen. Es scheint, daß dieser divergierende Abgang mit der Verschmelzung

zweier Renculi zusammenhängt, deren Rindensubstanzen hier zusammenstoßen und die spätere BERTINIsche Säule bilden. Bei embryonalen Nieren ist die Nahtlinie ja deutlich sichtbar — von HOU-JENSEN sehr zutreffend „Epyphysenlinie" genannt —, bei Erwachsenennieren ist sie häufig noch an einer leichten Einziehung an der Oberfläche erkennbar. Auf unserem Bilde einer Embryonalniere (Abb. 34) erkennen wir deutlich die glomerulusfreie Wachstumszone, durch die die stärkeren Gefäße hinüber und herüber ziehen.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß auch die Glomeruli eine sehr ungleichmäßige Verteilung aufweisen und wir nur zum Teil jene für die Rinde charakteristische Anordnung um die Interlobulares antreffen. An manchen



Abb. 32. BERTINIsche Säule, in der Mitte spiralig verlaufende A. interlobularis. Nach allen Richtungen des Raumes auseinanderstrahlende Vasa afferentia. Glomerulushaufen. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.



Abb. 33. BERTINIsche Säule. A. interlobularis mit „neutralem Punkt", von dem aus die Stiele der Glomeruli divergierend auseinanderhängen. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 15fach.

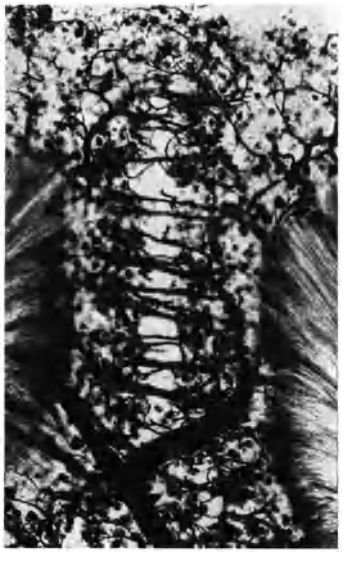


Abb. 34. BERTINIsche Säule einer Embryonalniere, 6. Monat. Die glomerulusfreie Nahtlinie ist deutlich sichtbar. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.

Stellen sehen wir direkt haufenförmige Zusammenballungen, wie die Beeren einer Traube (Abb. 30 und 32).

Der Aufbau des Capillarsystems entspricht dem der Rinde und läßt ein rund- und langmaschiges Netz unterscheiden. Die Ansicht von BRAUS, daß es keine Markstrahlen in den BERTINIschen Säulen gebe, ist nicht richtig, wir können sie sowohl auf der rechten, wie auf der linken Seite oder quer durch die ganze Columne verlaufen sehen (Abb. 30). Auch sieht man öfters die Columne an ihrem

Übergang zur Rinde von Markstrahlen umrahmt. Allerdings ist ihre Ausprägung und Abgrenzung nicht so deutlich wie dort und die ganze Anordnung ist viel unregelmäßiger. Es mag aber auch zum Teil an Verlauf und Schnittführung liegen, wenn wir hier das langmaschige Netz der Markstrahlen nicht so schön zu Gesicht bekommen können wie in der Rinde.

3. Die Grenzschicht.

Im Laufe meiner bisherigen Ausführungen wurde schon mehrfach auf das Gebiet der Mark- und Rindengrenze hingewiesen, das wir mit LUSCHKA und



Abb. 35. Grenzschicht. Aufsplitterung der A. arciformis in mehrere nebeneinander herlaufende Äste. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 20fach.

HENLE als *Grenzschicht* bezeichnet haben. Diese Grenzschicht, in der sich der strukturelle Umbau zwischen Rinde und Mark vollzieht, gibt durch den Verlauf starker Arterien dem ganzen Gefäßbau Gefüge und inneren Halt. Hier an dieser zentralen Stelle im Gefäßbauplan wird fast das ganze die Niere durchströmende Blut verteilt und sammelt sich wieder im Rückstrom. Natürlich ist es nicht möglich, zwischen Grenzschicht und Rinde oder Marklager eine scharfe Trennung durchzuführen, weil die Gefäße dieser Bezirke in engem Zusammenhang miteinander stehen. Aus diesem Grunde möchte ich hier nur auf die besonderen Eigentümlichkeiten dieser Zone hinweisen, die in ihrem Charakter als Durchgangs- und Aufteilungsgebiet gelegen sind und erst im Kapitel Marklager auf die engen Beziehungen der verschiedenen Nierenabschnitte näher eingehen.

Wie wir aus der Literatur ersehen, bietet die Grenzschicht der Gefäßforschung die größten Schwierigkeiten und der Widerstreit der Meinungen beweist, daß es mit den bisherigen Methoden kaum gelingt, den Gefäßverlauf mit einiger Sicherheit festzustellen. Unsere Arbeitsmethode hat diese Schwierigkeiten überwunden und wir gewinnen bei binokularer Betrachtung zahlreicher Schnitte ein

vollkommen klares und eindeutiges Bild von der Gefäßverteilung in diesem Abschnitt. Bei der Wiedergabe meiner Ergebnisse entbehre ich allerdings die Möglichkeit einer räumlichen Darstellung besonders stark, weil es sich hier nicht um ein harmonisch entwickeltes Ganzes handelt, sondern um das starke Gefäßgewirr der wichtigsten Durchgangszone.

Meine ersten Übersichtsbilder (Abb. 1 und 2) haben gezeigt, daß die aus der Tiefe zwischen den Pyramiden heraufkommenden Aa. interlobares im Gebiet der Mark-Rindengrenze in die bogenförmig verlaufende A. arciformis übergehen, aus der einige starke in die Rinde eindringende Äste ihren Ursprung nehmen.



Abb. 36. Grenzschicht. Aufsplitterung wie Abb. 35. Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 20fach.

Der Hauptast, der auch in mehrere feine Äste zerfallen kann, verbleibt jedoch in der Grenzschicht und behält den bogenförmigen um die Basis der Pyramide ziehenden Verlauf bei. Auf ihrem Wege schicken diese starken Grenzgefäße die Aa. interlobulares in die Rinde und nehmen schließlich selbst eine Endaufzweigung als A. interlobularis, wie wir das schon früher gesehen haben. Hier bei Besprechung der Grenzschicht interessiert uns aber vor allem, daß ihre Endaufzweigung auch einen entgegengesetzten, nach abwärts entlang dem Marklager gerichteten Verlauf nehmen kann, wie uns das die beiden Abb. 1 und 38 zeigen. Da die verschiedenen Verzweigungen der A. arciformis in der Grenzschicht auch Glomeruli tragen, so können wir sie mit den Aa. interlobulares der Rinde vergleichen. Manchmal zerfällt die A. arciformis in zwei, drei oder vier solche nebeneinander herlaufende „Interlobulares" (Abb. 35 und 36), die dann teilweise schief in die unteren Rindenpartien eindringen. Außer spärlichen Glomeruluszweigen geben diese modifizierten Aa. interlobulares nach der konkaven Seite noch freie Äste ab. Sowohl die freien, als auch knäueltragenden Gefäße streben als sog. Art. rectae verae bzw. spuriae zum Marklager und bilden die dort charakteristischen Gefäßbüschel (Abb. 37). Nur in seltenen Fällen

splittern die Vasa efferentia sich schon in der Grenzschicht vollkommen in das Capillarsystem auf, häufiger geben sie bloß feinere Zweige dahin ab (Abb. 43). Die Art. rectae verae dagegen tragen nur in geringem Maße zur capillaren Versorgung der Grenzzone bei. Bisweilen zweigt die auslaufende Arciformis noch im absteigenden Teil einen stärkeren Ast ab, der umbiegt und in entgegengesetzter Richtung in die Rinde oder benachbarte Columne eindringt (Abb. 1 und 38). An der Umbiegungsstelle wird ein Büschel von Vasa afferentia abgegeben. Den Abschluß der Endaufzweigung bildet dann zumeist ein nach abwärts geschicktes Büschel glomerulustragender Vasa afferentia. In Anpassung an den Verlauf und die engen Raumverhältnisse entspringen die langgestreckten Vasa afferentia gewöhnlich unter ganz spitzem Winkel. Manchmal ist aber ihr Ursprungswinkel auch größer, ja in seltenen Fällen können sie sogar rückläufig unter stumpfem Winkel abgehen. Auch ein hakenförmiger Abgang, der vor allem für die Art. rectae verae vorbehalten zu sein scheint, wird gelegentlich beobachtet. Vorzugsweise auf der Markseite sind die Vasa afferentia oft extrem lang und begleiten das Hauptgefäß eine ganze weite Strecke.



Abb. 37. Grenzschicht. Von der A. arciformis oder ihren Aufzweigungen streben sowohl freie, als auch knäueltragende Gefäße als Arteriolae rectae verae bzw. spuriae zum Marklager und bilden die dort charakteristischen Gefäßbüschel. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 22fach.

Diese zuführenden Glomerulusgefäße haben mit der folgenden Gruppe eine gewisse Ähnlichkeit, die ich wegen ihres eigenartigen Verlaufes als „*Begleitgefäße*“ bezeichnet habe. Es sind relativ dünne Arterien, die eine charakteristische Erscheinung der Grenzschicht bilden und oft schon in der Tiefe der A. interlobaris entspringen (Abb. 39—41). Sie begleiten die A. arciformis auf ihrer konkaven Seite eine weite Strecke ihres Weges. In ihrem Verlauf scheinen sie ganzen Büscheln von Art. rectae den Ursprung zu geben, die in typischer Weise in den Markkegel eindringen. Es sieht so aus, als ob die langen Äste einer hängenden Weißbirke immer wieder Büschel feiner Reiser abzweigen und sich selbst am Schlusse in solche auflösen (Abb. 41). Manchmal endigt das lange Gefäß aber auch in einem einzigen Glomerulus oder gibt wenigstens einen glomerulustragenden Zweig ab. Soweit ich sehe, ist GOLUBEW der einzige, der solche

Gefäße richtig erkannt und mit guter Abbildung belegt hat. Er gibt folgende Schilderung:

„Am häufigsten sehen wir ein solches Gefäß fast horizontal entlang der Pyramidenbasis hinziehen; hierbei trägt es nur an der einen, nämlich an der der Marksubstanz zugewandten Seite, eine ganze Reihe in einer gewissen Aufeinanderfolge gelagerter Büschel gerader Arterien. Das Ende eines solchen Stämmchens zerfällt, gleichwie dessen Nebenäste, in die Büschel der Längsarterien."



Abb. 38. Grenzschicht. Endaufzweigung der A. arciformis. Im absteigenden Teil wird noch ein stärkerer Ast in die angrenzende Columne abgegeben. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.

Man darf sich aber von den Bildern nicht täuschen lassen; die binokulare Betrachtung meiner Präparate von allen Seiten lehrt, daß in der Regel nur die büschelförmige *End*aufzweigung der Begleitgefäße vorkommt. Die anderen scheinbar vom Begleitgefäß abgehenden Büschel werden nach meinen Beobachtungen häufig nur überkreuzt. Sie stammen von weiteren freien Markgefäßen (Art. rectae verae) oder aus den Vasa efferentia der untersten Glomeruli (Art. rectae spuriae). Es ist bei binokularer Betrachtung der Grenzschicht ein ganz typisches Bild, wie die auf der konvexen Seite der Arciformis entspringenden Art. rectae verae und die aus den Vasa efferentia hervorgehenden Büschel von Art. rectae spuriae einen Bogen um die großen Gefäße schlagen, die ihnen in ihrem Verlauf von der Rinde zum Mark im Wege stehen. Wenn die Injektionsflüssigkeit aus den großen Gefäßen abgelaufen ist, so können wir den Verlauf dieser Büschel deutlich verfolgen; dort, wo die großen Gefäße senkrecht getroffen sind, können wir den ganzen Verlauf der Aa. rectae verae und spuriae vollkommen überblicken. Häufig fällt aber der Bogenverlauf dieser Art. rectae nicht mehr in die Schnittebene, so daß wir über zumeist aber unter der A. arciformis ihre abgeschnittenen Büschel liegen sehen. Werden solche Büschel von einem Begleitgefäß überkreuzt, so gewinnt man leicht den Eindruck, als ob sie daraus entspringen würden (Abb. 41). Je näher die Begleitgefäße dem Scheitel des Gefäßbogens entspringen, um so kürzer wird meist ihr selbständiger Verlauf; in dieser Form sind sie uns als die Art. rectae verae des Marklagers bekannt. Die Begleitgefäße sind also Interlobularisästen vergleichbar, die manchmal in einem Glomerulus endigen oder einen glomerulustragenden Zweig abgeben, in der

Regel aber als freie Äste (Art. rectae verae) ins Marklager eindringen. Ihre besondere Eigenart liegt darin, daß sie schon frühzeitig vom Stamm der Hauptgefäße entspringen und parallel zu diesem einen langgestreckten Verlauf nehmen.

Im folgenden möchte ich mich noch mit einigen Beobachtungen aus der Literatur auseinandersetzen. GOLUBEW (1893) hat in seiner schönen Arbeit, die er mit trefflichen Bildern ausstattete über „*neue Wundernetze*" in der Grenzschicht der Niere berichtet. In der Niere des Hundes und der Katze hat er diese Wundernetze in einfacher Form — gabel-



Abb. 39. Grenzschicht. Begleitgefäß, eine relativ dünne Arterie, die die A. acriformis auf ihrer konkaven Seite oft eine weite Strecke ihres Weges begleitet und schon in der Tiefe der A. interlobaris entspringt. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.



Abb. 40. Grenzschicht. Begleitgefäß wie Abb. 39. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

förmige Spaltung und Wiedervereinigung der Arterie — und in komplizierter Form als mehrfach verzweigte Gebilde gefunden. Beim Menschen habe ich unter meinem großen Material trotz eifrigen Suchens derartige Gebilde nicht entdecken können. Abgeschnittene und aufgelockerte Glomeruli auf der Markseite haben mich zwar daran erinnert und ebenso ließen die parallel zur Arciformis laufenden Gefäße bei Überkreuzungen an solche Wundernetzbildung denken. Auch im Beginn der büschelförmigen Aufteilung gerader Markgefäße können solche Gebilde vorgetäuscht werden (Abb. 53 rechts unten). In Wirklichkeit haben aber solche Bilder, die den besonderen Verlaufsverhältnissen der Grenzschicht zuzuschreiben sind, durch Kanten des Präparates und binokulare Betrachtung von allen Seiten ohne weiteres die richtige Wertung gefunden. Ich habe mich daher von dem Vorhandensein solcher neuer Wundernetze in

der Grenzschicht nicht überzeugen können und möchte vorläufig deren Existenz beim Menschen bestreiten.

Schließlich muß ich auf die ebenfalls von GOLUBEW erwähnten *arterio-venösen Anastomosen* im Gebiet der Mark-Rindengrenze zu sprechen kommen. STEINACH (1885) hat wohl als erster sich eingehender mit dem Problem beschäftigt. Auf Grund von Injektionsversuchen mit Lycopodiumsamen, der infolge seiner Größe den Glomerulus und das Capillarsystem nicht passieren kann, kommt er zu dem Ergebnis, daß gröbere Anastomosen zwischen Arterien und Venen bestehen müssen. GOLUBEW bemängelt mit Recht Technik und Beweisführung von STEINACH, kommt aber doch auch zur Annahme solcher Verbindungen. In neuester Zeit hat LANGLEY (1925) mit demselben Ziel bei Kaninchen Reisstärkekörner injiziert, ohne arterio-venöse Anastomosen gefunden zu haben. Auch HOU-JENSEN (1930) ist es nicht gelungen, weder an einfach noch doppelt injizierten Nieren solche Verbindungen nachzuweisen und kommt zu einem vollkommen ablehnenden Standpunkt. Obwohl ich weiß, daß GOLUBEW in dicken mit Nelkenöl aufgehellten Schnitten beobachtete, nehme ich seine diesbezüglichen Angaben, die auch in der Literatur immer wiederkehren, mit dem größten Vorbehalt auf. Es ist außerordentlich schwierig, das Vorhandensein solcher Verbindungen in dem Gefäßgewirr dieser Zone sicher festzustellen. In keinem Fall möchte ich behaupten, solche Anastomosen sicher gesehen zu haben weder in Nierenpräparaten, die von der Arterie, noch in solchen die von der Vene aus injiziert waren. Injektionsversuche mit dickflüssigen Leimlösungen sind zur Klärung dieser Fragen vielleicht noch am besten geeignet, weil für solche Lösungen der übliche Weg durch die Glomeruli und das Capillarsystem blockiert ist und nur der Kollateralkreislauf offen bleibt. Wenn man die Injektionsflüssigkeit unter starken Druck setzt, kann man am ehesten erhoffen, daß diese anderen Wege freigemacht und durchströmt werden. In meinem mit TANDLERS kaltflüssiger Gelatine injizierten Nieren habe ich aber arterio-venöse Anastomosen nicht finden können. Wären die Kurzschlüsse zwischen Arterien und Venen in der Grenzschicht von irgendwelcher Bedeutung, so müßten sie doch hier in erster Linie zur Beobachtung gekommen sein. Die Annahme von STEINACH, daß grobe Anastomosen bestehen, kann man also wohl sicher ablehnen. In demselben Sinne spricht die Beobachtung, daß bei der gewöhnlichen arteriellen Injektion erst dann die Farblösung in die Vene übertritt, wenn ein großer Teil des Capillar-



Abb. 41. Grenzschicht. Begleitgefäß wie Abb. 39 und 40. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

systems gefüllt ist und umgekehrt, daß bei der Veneninjektion trotz Anwendung hohen Drucks die Injektionsmasse kaum einmal in die Arterien eindringt und dort abfließt. HOU-JENSEN hat ganz recht, wenn er sagt, daß bei venöser Injektion sich doch auch die Arterien leichter füllen lassen müßten, wenn wirklich solche arterio-venösen Anastomosen vorhanden wären. Aus diesen Ergebnissen vielfältiger Injektionen muß man den Schluß ziehen, daß den arterio-venösen Anastomosen der Grenzschicht, wenn sie überhaupt vorhanden sind, keine Bedeutung für den Kreislauf zugesprochen werden kann.

Damit beschließe ich diese Besprechung und gehe über auf das Marklager, wo unser Bild von der Grenzschicht vervollständigt und der enge Zusammenhang zwischen den verschiedenen Nierenabschnitten noch deutlicher in Erscheinung treten wird.

4. Das Marklager (MALPIGHIsche Pyramide).

Hier betreten wir ein reichlich unbekanntes Land, dessen Beschreibung in den Lehrbüchern sehr kurz wegkommt. Zwar beschäftigen sich auch viele Arbeiten mit dem Gefäßaufbau in diesem Abschnitt, aber trotzdem besteht bis auf den heutigen Tag in vielen Fragen eine große Meinungsverschiedenheit und eindeutige Entscheidungen stehen noch aus. Das hängt in hohem Maße mit der schwierigen Injektion des Marklagers zusammen, die in gesunden Nieren kaum einmal vollkommen gelingt. In kranken Nieren, wo infolge Rindenschrumpfung sich ein starker Kollateralkreislauf über die Pyramiden herausbildet, kommt man oft eher zum Erfolg; man muß sich daher sein Bild durch die dortigen Injektionsergebnisse ergänzen. Aus diesem Grunde ist die Gefäßforschung im Marklager außerordentlich erschwert und man ist gezwungen, aus Bruchstücken sich sein Bild zusammenzusetzen. Es ist daher kein Wunder, wenn der Gefäßbau hier noch weit mehr umstritten ist wie in der Rinde. Die schwierigen Kreislaufverhältnisse sind uns ohne weiteres klar, wenn wir bedenken, daß die Blutversorgung des Marklagers in starker Abhängigkeit von der Rinde steht und daß seine schwer zugänglichen Blutwege gewissermaßen das Abflußgebiet der Rinde darstellen. Ferner sind durch die besonderen Verlaufs- und Aufteilungsverhältnisse der Markgefäße ganz eigenartige Bedingungen für den Blutumlauf geschaffen, so daß mit einer trägen Strömung gerechnet werden muß. Die schlechte Injizierbarkeit dieses Nierenabschnittes nimmt uns also nicht wunder und wir verstehen die schon von HYRTL gemachte Beobachtung, daß bei Durchspülungen der Niere es kaum gelingt, sämtliche Gefäßschlingen der Pyramide blutfrei zu bekommen.

Wenn wir die historische Entwicklung dieser Gefäßforschung betrachten, so steht die Frage im Vordergrund: Welche Möglichkeiten des Ursprunges der Markgefäße kommen in Betracht und wie ist ihr Anteil an der Blutversorgung des Marklagers? Demgegenüber haben die nächsten Fragen nach dem Verlauf dieser Gefäße bis zum venösen Rückfluß und nach der Bildung und Gestaltung des capillaren Netzes aus den angeführten Gründen eine ungenügende Bearbeitung gefunden. Ich nehme die erste Frage nach dem Ursprung der Markgefäße vorweg und leite damit die historische Besprechung ein. Die Literaturübersicht zeigt, daß im wesentlichen folgende drei Möglichkeiten in Betracht gezogen wurden: 1. die Markgefäße (Vasa recta) entspringen in dem Quellgebiet der untersten Rindenbezirke und der Grenzschicht als Vasa efferentia der dortigen Glomeruli.

Sie werden dann als Arteriolae rectae spuriae bezeichnet. 2. Die Markgefäße gehen direkt aus dem Stamm der A. arciformis bzw. deren ersten Aufteilungsästen hervor und heißen dann Arteriolae rectae verae. 3. Als dritte Möglichkeit wird diskutiert, daß sich die Vasa recta aus dem capillaren Maschennetz der Rinde ableiten.

Die zeitliche Entwicklung des Problems ist etwa folgende gewesen. BELLINI hat wohl als erster die Markgefäße beobachtet und beschreibt, daß sie aus der konkaven Seite der großen arteriellen Arkaden entspringen. Zu demselben Ergebnis kommt MALPIGHI, der sagt, daß die Art. rectae von den Gefäßbogen ausgehen und zwischen den Bündeln der geraden Harnkanälchen, diese voneinander trennend, gegen die Papille der Pyramide verlaufen. Auf die spekulativen Vorstellungen einer späteren Zeit, die auf unserem Gebiet in jeder Hinsicht einen Rückschritt bedeutete, möchte ich nicht näher eingehen. Weil man die MALPIGHIschen Körper nicht gesehen oder deren Deutung nicht richtig erfaßt hatte, wurde den Markgefäßen die Urinausscheidung zugeschrieben und sogar deren direkte Einmündung in die BELLINIschen Röhrchen vermutet. Erst die auf einem genaueren Studium fußende Beschreibung von SCHUMLANSKY (1788) räumte mit den alten Anschauungen auf und brachte eine weitere Entwicklung. SCHUMLANSKY nahm ebenfalls einen Ursprung der Markgefäße aus den Arkaden an, beobachtete aber auch Gefäße, die in geradem Verlauf aus der Rinde ins Mark hinabziehen. Sogar die Gefäßschleifen sind seiner Beobachtung nicht entgangen.

Ein weiterer Gesichtspunkt wurde dann in die Forschung hineingetragen, als HUSCHKE (1828) für den Ursprung der Markgefäße aus dem capillaren Maschenwerk der Rinde eintrat. Er hatte beobachtet, daß das Capillarnetz der Rinde sich mit zahlreichen Zweigen direkt ins Mark fortsetzt. Daher glaubte er sich berechtigt, die „Längsgefäße" als Fortsetzung dieses Capillarnetzes anzusprechen und deren direkten Ursprung aus den Arterien abzulehnen. Dieser Ansicht haben sich später HYRTL (1863, 1872, 1873), KOLLMANN (1864), HENLE (1873) u. a. angeschlossen.

In Gegensatz dazu hat BOWMAN (1842) den Standpunkt verfochten, daß die terminale Strombahn ihren Verlauf stets durch den Glomerulus nehmen müsse und schreibt unter Ablehnung aller anderen Ursprungsmöglichkeiten den Vasa efferentia der untersten Glomeruli die alleinige Blutversorgung des Markes zu (Arteriolae rectae spuriae). Zahlreiche Autoren sind in der Folgezeit dem BOWMANschen Standpunkt beigetreten, daß die Markgefäße ausschließlich, oder doch zum größten Teil den Vasa efferentia entstammen (GERLACH 1845, KÖLLIKER 1863, LUDWIG und ZAWARYKIN 1860, STEIN 1885 u. a.).

Die Ansicht vom ausschließlichen Ursprung aus den großen Gefäßstämmen der Grenzschicht hat weniger Anklang gefunden. Außer BERTIN (1744) hat wohl in erster Linie ARNOLD (1850) sich dafür eingesetzt, später haben LEYDIG (1857) und GEGENBAUER (1899) diese Auffassung in ihre Lehrbücher übernommen. Auch VIRCHOW hat in seiner bekannten Abhandlung (1857) sich stark auf diese Seite gestellt und den Art. rectae verae die größte Bedeutung zuerkannt, er hat aber doch auch andere Versorgungsmöglichkeiten des Marklagers zugegeben. Allerdings hat VIRCHOW mehr an einen *capillaren* Zustrom aus den Vasa efferentia der untersten Glomeruli und dem corticalen Maschennetz gedacht und ausdrücklich bestritten, daß die Art. rectae die Fortsetzung der Vasa efferentia

seien. Er hat auch nirgends ausgesprochen, daß die Art. rectae etwa aus dem Rindencapillarnetz ihren Ursprung nehmen würden, so daß im Grunde nur die eine Ursprungsmöglichkeit der geraden Markgefäße von ihm vertreten wird. Das haben manche Autoren, die sich zu der Gefolgschaft VIRCHOWS zählten, aber eigentlich einen vermittelnden Standpunkt einnahmen, nicht immer klar auseinander gehalten.

Die Lehre von HUSCHKE, der die Entstehung der Art. rectae ausschließlich aus dem Capillarnetz ableitete, ist von Anfang an stark angefochten und dann bald in den Hintergrund gedrängt worden. Mehr und mehr drehte sich der Streit um die beiden anderen Anschauungen und die Stellungnahme von BOWMAN einerseits, von VIRCHOW andererseits ist zum Mittelpunkt großer Auseinandersetzungen geworden. Allmählich hat sich dann die Überzeugung immer mehr Bahn gebrochen, daß die drei einander schroff gegenüber stehenden Anschauungen in ihrer Ausschließlichkeit nicht zu Recht bestehen, sondern daß mit verschiedenen Ursprungsmöglichkeiten nebeneinander zu rechnen ist. Das geht eindeutig aus der Literatur hervor, wenn auch nicht immer ganz klar ist, wie sich der einzelne zu den drei verschiedenen Möglichkeiten gestellt hat, weil er die eine oder andere besonders stark hervorhebt. So kommt es, daß mancher Autor bald mehr als Vertreter der einen, bald mehr der anderen Richtung angesprochen wird. Gerade unter denjenigen Autoren, die gewöhnlich als Anhänger der VIRCHOWschen Lehre betrachtet wurden [COLBERG (1863), RETZIUS (1857), BEALE (1859), CHRZONSZCZEWSKY (1864), STEUDENER (1864) u. a.] haben die meisten einen vermittelnden Standpunkt eingenommen. So haben auch LUSCHKA (1863), SCHWEIGGER-SEIDEL (1865) und FREY (1876) ausdrücklich alle drei Entstehungsmöglichkeiten anerkannt, während DONDERS (1856) die Markgefäße aus dem corticalen Maschennetz und den Vasa efferentia entspringen läßt. Die Mehrzahl der späteren Untersuchungen war dann so orientiert, daß sie gleichzeitig ein Hervorgehen der Markgefäße aus den Vasa efferentia und aus glomerulusfreien Zweigen annahmen, nur war man über den Anteil der beiden Gefäßarten an der Markversorgung geteilter Meinung [LUDWIG (1871), TOLDT (1874), GOLUBEW (1893), BÖHM und DAVIDOV (1898), v. EBNER (1902)]. Gewöhnlich ist der einen Gefäßart — Art. rectae spuriae — im Sinne BOWMANS die größere Bedeutung zugemessen worden, während die andere Gefäßart — Art. rectae verae — für mehr oder weniger bedeutungslos gehalten wurde.

Damit beschließe ich den historischen Überblick und gehe auf die Schilderung meiner eigenen Beobachtungen über. In diesem Rahmen werden dann auch die neuesten Arbeiten eine kritische Würdigung finden. Ich bin absichtlich auf die früheren Anschauungen näher eingegangen, weil die gediegenen Abhandlungen aus alter Zeit zu den wichtigsten auf diesem Gebiete zählen und zum Teil von grundlegender Bedeutung für die normale Gefäßanatomie geworden sind.

Bei meiner Besprechung werde ich mich zuerst mit den eingangs erwähnten drei Ursprungsmöglichkeiten der Markgefäße auseinandersetzen und nachher auf deren Verzweigung und die capillare Versorgung und Anastomosenbildung im Marklager näher eingehen.

a) Arteriolae rectae spuriae.

Zur raschen Orientierung gebe ich hier zunächst ein größeres Übersichtsbild (Abb. 42) wieder, auf dem das Marklager, die Grenzschicht und der untere

Teil des Rindenbezirks zur Darstellung kommt. Das Bild ist besonders geeignet, das zu veranschaulichen, was wir über die Art. rectae spuriae zu sagen haben. — Bekanntlich ist es das Verdienst von BOWMAN, auf den Ursprung der Art. rectae spuriae als Vasa efferentia der untersten Glomeruli hingewiesen zu haben. Die



Abb. 42. Übersichtsbild des Marklagers. Die Vasa efferentia der in der Grenzschicht gelegenen Glomeruli ziehen als Art. rectae spuriae ins Marklager, wo sie die charakteristischen Gefäßbüschel bilden. An verschiedenen Stellen verlaufen sie bogenförmig um die quergetroffenen Gefäßlumina. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.

manchmal recht großen Glomeruli, um die es sich hier handelt, liegen teils in dem untersten Rindenbezirk, teils in der Grenzschicht ober- oder unterhalb der großen Gefäßstämme. Sie erhalten ihre Vasa afferentia aus den Aa. interlobulares oder der A. arciformis bzw. deren Aufzweigungen in der Grenzschicht. Auch die sog. freien Äste und die früher besprochenen „Begleitgefäße" können solche Glomeruli stellen. Ich darf daher in diesem Zusammenhang auf die Aufnahmen des letzten Kapitels nochmals verweisen. Die folgenden Bilder (Abb. 43—46) zeigen uns bei stärkerer Vergrößerung eine größere Anzahl von

Art. rectae spuriae, die zum Marklager ziehen und auf ihrem Wege in die charakteristischen Büschel zerfallen. Stammen die Vasa efferentia aus den Glomeruli der untersten Rindenschicht, so schlagen sie meist sofort die Richtung zum Marklager ein, nehmen einen leicht welligen Verlauf und weichen etwaigen großen Gefäßstämmen der Grenzschicht aus. Öfters sieht man sie auch nach transversalem oder ansteigendem Verlauf wie aus einem Rohr bogenförmig in die Pyramide sich ergießen (Abb. 44). Dieses Verhalten findet man vor allem in der Gegend der Endaufzweigung der A. arciformis. Es ist noch zu erwähnen, daß auch hoch oben — fast in der Rindenmitte — gelegene Glomeruli solche Art. rectae spuriae zum Marklager entsenden können. An diesen Gefäßen fällt einem dann auf, wie beträchtlich stärker sie sind als die entsprechenden Vasa efferentia der benachbarten Glomeruli. Die aus den Rindenglomeruli entspringenden Markgefäße legen ungeteilt einen längeren Weg zurück und zerfallen in der Grenzzone in die Büschelgefäße. Dieser Zerfall findet teils oberhalb der A. arciformis, teils in der gleichen Höhe vor oder hinter derselben, teils unterhalb der A. arciformis statt. Dieses Verhalten gibt in den Schnitten zu allerlei Täuschungsmöglichkeiten Veranlassung. Liegen die Glomeruli in der Grenzschicht, so müssen die heraustretenden Gefäße durch die dort verlaufenden Gefäßstämme hindurch ihren Weg ins Mark erst suchen. Meist schlagen sie nach der einen oder anderen Seite einen Bogen, so daß die großen Gefäßstämme auf dem Querschnitt von Vasa efferentia bzw. ihren Aufteilungen, umrahmt sind (Abb. 42). Manchmal verlaufen die relativ dicken Stränge erst eine Strecke Wegs parallel mit der A. arciformis, bis sie dann ins Mark einbiegen. An einzelnen Stellen sieht man auch die Knäuel gerade nach abwärts hängen und ihre Vasa efferentia setzen dann diese Richtung senkrecht nach unten ins Marklager fort. Die Vasa efferentia der zu tiefst — also unterhalb der A. arciformis — gelegenen Glomeruli zwingt oft der kurze Weg in die Pyramide zu knie- oder sogar S-förmiger Umbiegung, damit sie an der richtigen



Abb. 43. Marklager. Art. rectae spuriae mit ihren charakteristischen Gefäßbüscheln. An verschiedenen Stellen werden Zweige ins Capillargebiet abgegeben, nach oben ins rundmaschige, nach der Seite ins langmaschige Capillarnetz. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

Stelle ins Mark eintreten und sich in ihre Büschel aufsplittern können (Abb. 45). Naturgemäß liegt bei dieser und auch schon bei der vorhergehenden Gruppe die Aufteilung in die Bündel etwas tiefer. — Wenn das Vas efferens aus den seitlich gelegenen Glomeruli der Columnen entspringt, so kann es erst eine weite Strecke entlang der Pyramidenbasis nach oben steigen, bis es sich in einem scharfen Bogen in sein nach abwärts gerichtetes Büschel ergießt. Manchmal müssen auch solche Vasa efferentia aus der Columne einen langen Weg um A. und V. interlobaris bzw. arciformis herum zurücklegen, bis sie endlich ins Mark gelangen können. Sonst bietet aber die Versorgung von der Columnenseite her keine Besonderheiten.



Abb. 44. Verschiedene Vasa efferentia verlaufen als Art. rectae spuriae, teils direkt, teils im Bogen zur Pyramide. An einzelnen Stellen werden Zweige ins Capillargebiet der Grenzschicht abgegeben. Links schlingt sich ein Gefäßbüschel um die angeschnittene Vena arciformis (heller Streifen). Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 30fach.

Nicht alle Glomeruli im Bereich der „neutralen" Zone gehen mit ihrem austretenden Gefäß in Vasa recta über, einzelne münden auch direkt in das dortige Capillarsystem. Die Beobachtung von Drasch, der kleine Glomeruli mit kernloser Hülle und große Glomeruli mit kernhaltiger Hülle unterscheidet, und die Vasa efferentia der ersteren bis zum capillären Zerfall verlaufen läßt, während die anderen Art. rectae bilden sollen, muß ich als ein rein histologisches Problem offen lassen. Jedenfalls sind die austretenden Glomerulusgefäße, welche sich nur ins Capillarsystem aufzweigen, recht selten und finden sich vor allem dort, wo Rindenkeile in das Marklager hineinragen. Ihr Kaliber ist dann wie in der Rinde ziemlich dünn, so daß man sie im Capillargewirr kaum sicher erkennen kann (Abb. 49). Fast regelmäßig geben aber die Art. rectae spuriae in ihrem Verlaufe nach beiden Seiten stärkere und schwächere Zweige ins Capillarsystem ab. Diese Zweige können nach oben, rindenwärts abgehen und die Versorgung des dortigen rundmaschigen oder langmaschigen Netzwerkes übernehmen (Abb. 43). Sie können aber auch seitlich sich unmittelbar aufzweigen, sofort nach oben und unten Ausläufer entsenden und so die Verbindung zwischen dem langmaschigen Capillarnetz der Rinde und dem des Marklagers herstellen (Abb. 43 und 44). Schließlich kann

eine Art. recta spuria sich in der Stromrichtung in stärkere Äste spalten, die sich teils in die Gefäßbündel ergießen, teils in das zwischen den Bündeln liegende capillare Netzwerk aufsplittern. All diese feinen Verzweigungen sind in der Regel nicht oder nur ungenügend injiziert, so daß sie häufig übersehen und bestritten worden sind. Ähnlich verhält es sich auch in den tieferen Schichten. Über diese Schwierigkeiten helfen uns Beobachtungen an kranken Nieren einigermaßen hinweg, wo infolge Blockierung des Rindenkreislaufs sich ein starker kollateraler Abfluß über das Marklager ausgebildet hat. Auf alle Fälle wäre es ein verhängnisvoller Irrtum, wenn man alle diejenigen Blutwege leugnen würde, die sich nicht regelmäßig bei den gewöhnlichen Injektionen füllen lassen. Um zu einer richtigen Beurteilung zu gelangen, muß man das Ergebnis *vieler* Injektionen zusammenfassen.



Abb. 45. Art. rectae spuriae mit knie- oder S-förmigem Verlauf, die sich aus Glomeruli herleiten, die unterhalb der A. arciformis gelegen sind. Die Art ihres gemeinsamen Ursprungs ist bemerkenswert. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

Der weitere Verlauf der Art. rectae spuriae führt dann zu der charakteristischen Gefäßgarbenbildung im Marklager. Diese Gefäßgarben entstehen in der Regel aus mehreren Art. spuriae; ihre Größe ist verschieden, manchmal kommt es zur Entwicklung von ganz mächtigen Büscheln (Abb. 42). Andererseits kann auch eine einzelne Art. spuria sich öfters an der Bildung zweier oder mehrerer Büschel beteiligen (Abb. 42 und 46).

Da an der Gefäßgarbenbildung auch die Art. rectae verae einen wesentlichen Anteil haben und der weitere gemeinsame Verlauf ziemlich gleichartig zu sein scheint, so möchte ich erst später näher darauf eingehen.

Ich habe wohl die wesentlichsten Verlaufs- und Aufzweigungsarten der Art. rectae spuriae erwähnt, nun muß ich noch auf einige besondere Eigenarten aufmerksam machen. Zunächst glaube ich zu beobachten, daß hier im Grenzbezirk häufiger als sonst zwei Gefäße aus ein und demselben Glomerulus heraustreten (Abb. 27e). Ferner ist auf folgendes Verhalten aufmerksam zu machen: Schon früher wurde darauf hingewiesen, daß die Vasa efferentia dieser Zone in der Regel stärker sind (25—60, ja sogar 80 μ) als die entsprechenden,

sich ins Capillarnetz aufzweigenden Gefäße der Rinde (15—25 μ). Auffallend ist nun, daß sie sich in ein Büschel von Gefäßen aufsplittern, deren Kaliber nicht nur gleich stark, sondern bisweilen stärker ist als das ihres Ursprungsgefäßes. Wenn wir für diese Vasa efferentia ein Kaliber von 25—60 μ gemessen haben, so ergibt sich für die daraus hervorgehenden Vasa recta eine Schwankung von 15—45 μ. Gar nicht so selten kann man auch die merkwürdige Beobachtung machen, daß das Vas efferens stärker ist als das zugehörige Vas afferens (Abb. 27f). Diese eigenartigen Verhältnisse, die mir auf eine besondere Funktion hinzudeuten scheinen, waren für VIRCHOW ein Hauptgrund, den Zusammenhang zwischen den Vasa efferentia und den geraden Markgefäßen abzulehnen. An der unumstößlichen Tatsache ist aber nicht zu zweifeln, so daß ich verzichte, auf diesen Irrtum VIRCHOWs näher einzugehen. (Schon einige seiner Zeitgenossen haben ihm hierin widersprochen und fast mit demselben Recht wäre dann auch das Hervorgehen der Gefäßgarben aus den Art. rectae verae zu bestreiten, für das doch VIRCHOW eingetreten war.) Ohne Zweifel hat die Autorität VIRCHOWs die Entwicklung in diesem Punkte gehemmt. Das merkwürdige Mißverhältnis der Gefäßquerschnitte könnte darin seine Erklärung finden, daß die Einschaltung eines Glomerulus, der langgestreckte Gefäßverlauf und die dem Einstrom des Blutes entgegengesetzte Verlaufsrichtung zu einer außerordentlichen Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit führen. Da der Blutstrom aber noch viel mehr verlangsamt wird, wenn sein schmales Bett durch Aufsplitterung in ein Büschel dicker Art. rectae sich vielfach verbreitert, so legt das den Gedanken nahe, daß die eigenartigen Verlaufsbedingungen dieser Gefäße mit einer besonderen funktionellen Leistung in Zusammenhang stehen. Im übrigen spricht für einen erschwerten und langsamen Kreislauf im Marklager auch die schon erwähnte Tatsache, daß es kaum einmal gelingt, eine vollkommene Injektion dieser Nierenbezirke zu erzielen oder die dortigen Gefäße vollkommen blutfrei zu spülen. Schließlich möchte ich im Gegensatz zu VIRCHOW die von ihm angeführten Argumente — leichter Austritt von Eiweiß und Blutkörpern in diesem Nierenabschnitt — als weitere Zeichen für eine träge Blutströmung im Marklager in Anspruch nehmen.



Abb. 46. Art. recta spuria, die sich an der Bildung zweier Markbüschel beteiligt. Schnittdicke 480 μ. Vergrößerung 20fach.

Ich schließe meine Ausführungen mit dem Hinweis, daß schon die Betrachtung der wenigen Bilder zu dem Eindruck führt, daß die Markgefäße zum überwiegenden Teil den Vasa efferentia der Glomeruli entstammen.

b) Arteriolae rectae verae.

Während in der Rinde die freien Äste jeglicher Art zu den größten Seltenheiten gehören, treffen wir sie in der Pyramide, wo sie Art. rectae verae genannt werden, in weit beträchtlicherer Anzahl. Hier können wir fast in jedem Präparat solche glomerulusfreien Gefäße nachweisen, dort haben wir erst nach systematischem Absuchen einige wenige mit Sicherheit gefunden. Der alte BOWMANsche Satz, „daß alles Blut der Nierenarterie die Knäuel passieren müsse", verliert also vor allem im Marklager seine Gesetzmäßigkeit und wir gelangen zu der

Überzeugung, daß die Markdurchblutung keineswegs in völliger Abhängigkeit von der Rinde steht, sondern eine gewisse Selbständigkeit besitzt. VIRCHOW, ein Hauptverfechter dieser freien Markgefäße, hat besonders auf Grund von Beobachtungen an Amyloidnieren seine Ansicht begründet und von einer evidenten Beweisführung gesprochen. Auch GOLUBEW hat sich mit starker Aktivität für diesen Standpunkt eingesetzt und die Zahl der Art. rectae verae als recht beträchtlich bezeichnet. Die Reihe anderer Vertreter aus älterer Zeit, die das Vorhandensein solcher freier Gefäße anerkannten, haben wir bereits in meiner historischen Übersicht kennen gelernt. Zu ihnen haben sich in diesem



Abb. 47. Art. rectae verae, d. h. freie Markgefäße, die aus der A. arciformis und ihren Aufzweigungen entspringen. Sie können sich an der Bildung einzelner, wie mehrerer Gefäßgarben der Pyramide beteiligen. Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 20 fach.



Abb. 48. Querschnitt der A. arciformis mit Ursprung und Verlauf einer Arteriola recta vera und deren Aufsplitterung in ein Gefäßbüschel. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40 fach.

Jahrhundert noch einige andere hinzugesellt, von denen ich TEREG (1911), HOU-JENSEN (1930) und v. MÖLLENDORFF (1930) nennen möchte. Trotzdem ist um die Existenz freier Markgefäße bis in die neueste Zeit immer gestritten worden und gerade unter den jüngsten Arbeiten hat eine ganze Anzahl dieselben wieder geleugnet oder deren völlige Bedeutungslosigkeit hervorgehoben. Die Schwierigkeit ihres einwandfreien Nachweises hat diesen Streit bis heute unterhalten und der Phantasie stets einen weiten Spielraum gelassen. Wie wir schon früher gesehen haben, standen im Lager der Gegner auch Männer mit Namen und ein Forscher wie HYRTL hat direkt von der „Sage von den Pyramidenarterien" gesprochen. HYRTL, der nur Venen im Marklager anerkennt, sagt, daß diese Sage dadurch entstanden sei, daß man geneigt ist, für Arterien zu nehmen, was sich bei arterieller Injektion füllt. Trotz der temperamentvollen Gegenschrift von CHRZONSZCZEWSKY dürfte weder HYRTL noch HENLE von seinem Irrtum überzeugt worden sein.

Von den neuesten Autoren, die die Existenz der Art. rectae verae ablehnen, nenne ich HINMANN (1903) und HUBER (1906/07), der mit dem für solche Fragestellungen ungeeigneten Korrosionsverfahren arbeitete. Er hat in verschiedenen Tiernieren keine freien Markgefäße entdecken können und nur beim Hunde

solche festgestellt. Die überaus seltenen Befunde bringt er mit den von GOLUBEW beschriebenen „neuen Wundernetzen" in der Grenzschicht in Zusammenhang und glaubt, daß hier nur der frühere Glomerulus obliteriert sei. Auch der Franzose GÉRARD (1911) konnte beim Menschen und Kaninchen keine Art. rectae verae nachweisen. Die letzten anglo-amerikanischen Arbeiten von LEE-BROWN (1924), LANGLEY (1925), MORISON (1926), MACCALLUM (1926/27) und MOORE (1927) kommen ebenfalls im wesentlichen zu einem ablehnenden Standpunkt.



Abb. 49. Endaufzweigung einer A. arciformis mit auseinander strahlenden freien und knäueltragenden Ästen. — Ein tiefgelegener Glomerulus verästelt sich mit seinem Vas efferens unmittelbar in das capillare Netzwerk der Grenzschicht. Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 20fach.

Meine eigene Ansicht über die Art. rectae verae, die ich in groben Zügen schon vorweg genommen habe, möchte ich nun im folgenden näher auseinandersetzen und mit überzeugenden Bildern belegen. Ich betone dabei, daß sich mein Urteil nicht auf einige wenige Beobachtungen gründet, sondern daß ich bei stereoskopischer Betrachtung hundertfach solche Gefäße in ihrem Verlauf gesehen habe. — Wenn wir mit dem Blutstrom gehen, so gibt es folgende Ursprungsmöglichkeiten für die freien Markgefäße. Schon im tiefen Stamm der A. interlobaris oder arciformis entspringen die oben beschriebenen charakteristischen „Begleitgefäße", die in ihrer überwiegenden Zahl am Ende ihrer langen Bahn rasch umbiegen und unter rechtem oder spitzem Winkel in die Pyramide einschwenken. Das eigenartige Bild eines aus lauter Schnüren bestehenden Vorhangs, der ins Mark herabhängt, haben wir bereits im Abschnitt Grenzschicht kennengelernt und kritisch betrachtet (Abb. 40 und 41). Das dabei in die Augen springende Mißverhältnis der Gefäßquerschnitte ist nur zu verstehen, wenn wir es aus einer besonderen Aufgabe der Gefäße heraus erklären. Kürzere Gefäße derselben Art entspringen dann reichlich aus der A. arciformis oder ihren gröberen Aufzweigungen (Abb. 47 und 48). Die Endaufzweigung der A. arciformis kann neben den knäueltragenden Ästen auch glomerulusfreie

Zweige abgeben. Diese können auseinanderstrahlen, in die unteren Rindenabschnitte eindringen oder die bogenförmige Verlaufsrichtung der Grenzgefäße fortsetzen. Nach kürzerem oder längerem Verlauf biegen sie dann kurz um und ziehen senkrecht zum Mark (Abb. 49). Ferner gehen einige wenige Art. rectae verae vom unteren, selten vom mittleren



Abb. 50. Arteriola recta vera, die vom unteren Stamm einer A. interlobularis abgeht. Roßschweifähnliche Aufsplitterung. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 30fach.



Abb. 51. Arteriola recta vera, die vom Vas afferens abgeht (LUDWIGscher Ast). Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 22fach.

Stamm der Aa. interlobulares ab (Abb. 50), gar nicht so selten auch in Form eines LUDWIGschen Astes vom Vas afferens der in der neutralen Zone gelegenen Glomeruli (Abb. 51 und 52). Bei der letzten Form ist man manchmal im Zweifel, ob man von einem LUDWIGschen Ast reden soll oder von einem freien Markgefäß mit daranhängendem Glomerulus. Wenn der Unterschied im Kaliber nicht ohne weiteres ein Hauptgefäß erkennen läßt, so spricht man zweckmäßig von einem gemeinschaftlichen Ursprung mit einem Vas afferens.



Abb. 52. Gemeinschaftlicher Ursprung einer Arteriola recta vera mit einem Vas afferens. Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 20fach.

Das Kaliber all dieser Gefäße ist ziemlich verschieden und ihre Schwankungsbreite (30—60 μ) eher kleiner als die der Art. rectae spuriae. Die aus der A. arciformis entspringenden sind meist die stärkeren. Der Abgang der Art. rectae verae liegt zumeist auf der konkaven Seite der großen Gefäßstämme, doch wird er manchmal auch nur vorgetäuscht, man kann auf allen Seiten, auch auf der konvexen, Art. verae entspringen sehen (Abb. 48). Der Ursprung erfolgt in den Endaufzweigungen der Grenzgefäße zumeist unter spitzem Winkel, sonst aber fast immer in der eigentümlichen Weise, daß sie nach einem kurzen senkrechten Abgang vom Stamm hakenförmig umbiegen (etwa 90^0) und parallel zum Ursprungsgefäß oder im Bogen um dasselbe herum verlaufen (Abb. 48, 50, 53). Sofern sie nicht direkt ins

Mark einstrahlen, setzen sie in der Regel ihren weiteren Lauf noch eine Zeitlang in der Stromrichtung fort. Der Abgang der freien Markgefäße kann auch rückläufig erfolgen, besonders im aufsteigenden Teil des Pyramidenbogens; wie das schon meine Bilder zeigen, ist das aber nicht häufig der Fall. Ich kann daher der Ansicht VIRCHOWS, daß die große Mehrzahl der Art. rectae mehr oder weniger rückläufig abgehe, keineswegs zustimmen. Es sei denn, daß VIRCHOW den hakenförmigen Abgang dieser Gefäße meint, der so eigenartig und für die Grenzschicht charakteristisch ist, daß man an eine sinnvolle Einrichtung denken muß. Es ist anzunehmen, daß die fast rechtwinklige Umbiegung eine einfache Schutzeinrichtung für die feineren Arteriolen darstellt, die die Blutdruckwirkung der großen Gefäßstämme, aus denen sie entspringen, dämpfen soll.



Abb. 53. Typischer hakenförmiger Abgang einer Arteriola recta vera vom Stamm der Arciformis. Rechts unten wird im Beginn der büschelförmigen Aufteilung eines geraden Markgefäßes ein „neues Wundernetz (GOLUBEW)" vorgetäuscht. Schnittdicke 560 μ, Vergrößerung 20fach.

Die Beurteilung der Art. rectae verae ist nicht immer ganz leicht, weil verschiedene Täuschungsmöglichkeiten vorhanden sind. Schon in der „Grenzschicht" habe ich darauf hingewiesen, daß die abgeschnittenen Büschel der über den Arcus arteriosi entspringenden Art. rectae spuriae (seltener verae) leicht eine große Anzahl von Art. verae vortäuschen können, wenn sie von den großen Gefäßstämmen oder von einem Begleitgefäß gekreuzt werden. Wenn man diese Schwierigkeiten kennt — und wir haben bei stereoskopischer Betrachtung den bogenförmigen Verlauf der von oben kommenden Gefäße bzw. Gefäßbüschel ja vielfältig beobachtet —, so wird man mit der Annahme glomerulusfreier Äste in solchen Fällen zurückhaltend sein. Ferner kann man bisweilen darüber im Zweifel sein, ob ein Gefäß als Art. recta vera oder spuria anzusprechen ist, weil über die Zugehörigkeit eines Glomerulus keine volle Klarheit herrscht. Es besteht die Möglichkeit, daß ein Glomerulus mit ganz kurzem Stiel an einem vorbeiziehenden Gefäß im Nebenschluß sitzt, oder aber daß der Glomerulus, wie üblich, in den Lauf des Gefäßes selbst eingeschaltet ist und alles Blut denselben passieren muß. VIRCHOW hat vor allem auf die erste Möglichkeit hingewiesen. Nach ihm wären die knäueltragenden Gefäße des neutralen Gebiets nicht als Vasa afferentia, sondern häufig als Art. rectae verae anzusprechen, an denen die Knäuel mit ganz kurzem Stiel, wie die Knospen am Zweige, sitzen. Diese Annahme VIRCHOWS ist aber nur ganz selten zutreffend — dank unserer Technik halte ich mich zu weitgehender Ablehnung berechtigt — und hat zu seiner falschen Vorstellung von der Blutversorgung des Marklagers beigetragen, indem er das Hervorgehen der geraden Gefäßbündel aus Vasa efferentia leugnete. Später ist auch GOLUBEW in diesen Spuren gewandelt und hat auf Grund seiner Injektionsergebnisse bezweifelt, daß es sich hier um echte Vasa efferentia handelt. Die Beobachtung, daß solche Glomeruli mitunter nicht gut injiziert sind, ist ihm ein wichtiger Gegenbeweis und vermittelte ihm den Eindruck, daß der Glomerulus im Nebenschluß liegt und die Injektionsflüssigkeit an demselben vorbeistreicht. Diese Beweisführung GOLUBEWS ist aber nicht

überzeugend, denn wir können leicht auch in der Rinde schlecht injizierte Glomeruli auffinden, deren Vasa efferentia trotzdem gefüllt sind (Abb. 25). Wir haben diese Beobachtung schon weiter oben mit der Läppchenbildung im Glomerulus in Zusammenhang gebracht. Ich habe mich bemüht, solche Glomeruli im Nebenschluß aufzufinden, habe aber nur wenige angetroffen; daß es aber doch solche gibt, scheint mir vor allem der Befund aus einer embolischen Herdnephritis zu beweisen. Dort war an dem blau injizierten Gefäß ein strotzend mit Blut gefüllter hochroter Glomerulus angeschlossen, in den nur wenige feine blaue Reiser eindrangen (Abb. 54). Danach bestreite ich das Vorkommen solcher kurzstieliger Glomeruli im Nebenschluß der Art. verae zwar nicht, halte es aber für vollkommen bedeutungslos.



Abb. 54. Glomerulus im Nebenschluß. Derselbe ist strotzend mit Blut gefüllt und nur wenige feine blauinjizierte Reiser dringen in ihn ein. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 90 fach. (Embolische Herdniere bei Endocarditis lenta.)

Hinsichtlich des weiteren Verlaufs und der Aufteilung zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Art. rectae spuriae. Ähnlich wie diese ziehen sie auch in mehr oder weniger starken Wellenlinien nach abwärts und geben einem oder mehreren Büscheln den Ursprung, bzw. dringen mit ihren Zweigen in dieselben ein (Abb. 47). Dabei wäre die Beobachtung noch festzuhalten, daß ich auf dem Wege bis zur Garbenbildung nur selten Capillarsprossen nachweisen konnte. Demnach wird die Verbindung mit dem Capillarnetz der Rinde im wesentlichen durch Ausläufer der Art. spuriae hergestellt, während die capillare Aufzweigung der Art. verae in der Hauptsache erst später zu erfolgen scheint.

Ich glaube für die Existenz der Art. rectae verae habe ich hinreichende Beweise erbracht, um die ablehnende Stellungnahme der zahlreichen Autoren zu entkräften. Auch für die Lehrbücher, die diesen Punkt oft kurz übergehen, mag dieses Anschauungsmaterial genügen. Derjenige, der sich näher mit der Frage befassen will, muß den von mir eingeschlagenen Weg beschreiten, erst dann wird er, bei stereoskopischer Betrachtung vieler Präparate, den richtigen Einblick gewinnen, der nicht immer photographisch, geschweige mit wenigen Bildern übermittelt werden kann.

Nachdem an ihrer Existenz nicht mehr zu zweifeln ist, erhebt sich die weitere Frage, in welchem Maße die freien Markgefäße sich an der Durchblutung des Marklagers beteiligen. Aus der Reihe derer, die das Vorhandensein der Aa. rectae verae betonten, dürften wohl ARNOLD und VIRCHOW die Zahl überschätzt haben. Demgegenüber hat v. MÖLLENDORFF dieselben als sehr selten bezeichnet und auch HOU-JENSEN nimmt so wenige an, daß sie für die normale Zirkulation kaum von Bedeutung sind. HOU-JENSEN, der auszählte, findet sie in 3% sämtlicher Art. rectae und zieht den Vergleich mit den freien Ästen der Rinde. Bei meinen Auszählungen haben sich in drei gesunden Nieren 6—12% ergeben, in fünf kranken Nieren waren es 10—58%. Man möchte sagen, daß ihre Zunahme ein Zeichen der Erkrankung sei, vielleicht auch des Alters und der Abnützung, denn in jungen gesunden Nieren ist ihr prozentualer Anteil am geringsten. Die Auszählung ist allerdings etwas schwierig und nicht ganz

einwandfrei, schon wegen der ungleichmäßigen Verteilung. Deshalb ist für unser Urteil in erster Linie der Gesamteindruck maßgebend. Der Unterschied ist aber im Hinblick auf die kranken Nieren auf alle Fälle recht erheblich, so daß wir verstehen, warum VIRCHOW, der sich hauptsächlich auf Untersuchungen an Amyloidnieren stützte, ihre Zahl so stark überwertete. Sobald infolge Erschwerung des Rindenkreislaufs sich ein Kollateralkreislauf über das Mark entwickelt, treten die freien Markgefäße stärker hervor. Kommt es dann durch Glomerulusverödung zum Ausfall zahlreicher Art. rectae spuriae oder durch Kurzschluß innerhalb erkrankter Glomeruli sogar noch zur Bildung „neuer" Art. rectae verae, so verschiebt sich dadurch das Verhältnis so stark, daß die freien Äste unter Umständen sogar überwiegen können. Mit VIRCHOW erachte ich solche Beobachtungen für höchst wertvoll, weil sie zeigen, welche Bedeutung die freien Markgefäße gewinnen können. Das hindert uns natürlich keineswegs in der gesunden Niere ihren weit geringeren Anteil von 6—12% klar einzuschätzen. Auch ist mit großen individuellen Verschiedenheiten zu rechnen. Trotzdem müssen wir, wenn wir zu unseren Auszählungen noch den Gesamteindruck hinzunehmen, den von HOU-JENSEN gebrauchten Vergleich mit den freien Rindenästen ablehnen. Deren prozentualer Anteil ist weit geringer und wir haben auch bei kranken Nieren nie ein solches Hervortreten gesehen wie hier. Ich könnte aus diesen Beobachtungen die Folgerung ziehen, daß die von HYRTL und CHRZONSZCZEWSKY vertretene Auffassung von einem nutritiven Gefäßsystem der Niere, die wir für die Rinde verneint haben, noch am ehesten für das Marklager seine Berechtigung hat. Allerdings sehe ich keine regelmäßige Verteilung der Art. rectae verae und kann auch nicht mit Sicherheit feststellen, ob in jedes Büschel eine solche Arterie eindringt, aber ihre Zahl läßt doch an eine solche Bedeutung denken.

Mindestens erfährt die Zirkulation im Marklager durch den Einstrom direkter arterieller Gefäße, die weit zahlreicher und stärker sind als die freien Äste der Rinde, einen kräftigen Impuls und die träge Strömung des aus der Rinde abfließenden Blutes wird dadurch befördert. Aus diesem Grunde glaube ich, daß man die Wirkung der Art. rectae verae auf den Blutkreislauf des Marklagers nicht unterschätzen darf.

Nachdem ich mich mit den beiden ersten Ursprungsmöglichkeiten der Markgefäße auseinandergesetzt habe, möchte ich auch noch zur dritten Ableitung aus dem capillaren Maschennetz der Rinde Stellung nehmen. Die von HUSCHKE begründete Ansicht trat von jeher gegenüber den beiden anderen Anschauungen in den Hintergrund, obwohl namhafte Forscher sich immer wieder dafür einsetzten. Schroffen Widerspruch hat sie von GOLUBEW erfahren, der diese Ursprungsmöglichkeit strikte ablehnt, nachdem schon vorher TOLDT ausdrücklich betont hatte, daß er sich von einem derartigen Vorkommen niemals sicher überzeugt hätte.

Aus meinen bisherigen Darlegungen haben wir mit hinreichender Sicherheit gesehen, daß die Gefäßgarbenbildung des Marklagers in der Hauptsache durch die Vasa efferentia der untersten Glomeruli, zum kleineren Teil durch die Art. rectae verae zustande kommt. Damit scheint mir auch zahlenmäßig ihre Entstehung restlos geklärt und es bleibt mir nur noch die Aufgabe, deren Bildung aus dem capillaren Netzwerk der Rinde ebenfalls abzulehnen. Es ist verwunderlich, daß die ausgesprochenen Vertreter dieser Ansicht den wirklichen

Ursprung aus den Vasa efferentia der untersten Glomeruli so gar nicht gesehen haben. Derartige Vermutungen können auf Grund von Beobachtungen an dünnen Schnitten ausgesprochen werden, aber für denjenigen, der unsere Präparate gesehen hat, ist es undenkbar, daß die Art. rectae spuriae, die ja in erster Linie in Betracht kommen, aus Rindencapillaren entspringen sollen. Wenn man bei binokularer Betrachtung unserer aufgehellten dicken Schnitte Ursprung und Verlauf dieser Gefäße gründlich kennengelernt hat, wird man kaum Täuschungsmöglichkeiten zum Opfer fallen. Ich denke daran, daß z. B. die Vasa efferentia im Beginn ihrer büschelförmigen Aufteilung abgeschnitten sind oder daran, daß rindenwärts ins Capillarsystem abgehende Äste eine solche Entstehungsmöglichkeit dann vortäuschen, wenn der zugehörige Glomerulus nicht mehr im Schnitt liegt (vgl. Abb. 43). Schließlich ist der Kaliberunterschied zwischen den geraden Markgefäßen und den dazwischenliegenden, von der Rinde kommenden Capillarschlingen ein viel zu großer, als daß Verwechslungen möglich wären und Übergänge einem entgehen könnten. Selbst in den Fällen, wo starke Äste der Markgefäße sich ins Capillarsystem aufzweigen, ist der rasch eintretende Kaliberunterschied nicht zu übersehen. Wenn wir somit einen Ursprung der geraden Markgefäße aus dem capillaren Maschennetz der Rinde ablehnen, so müssen wir auch den in der Literatur oft herangezogenen Vergleich mit dem Pfortaderkreislauf von der Hand weisen. — Diese Stellungnahme hindert uns keineswegs, eine Fortsetzung des capillaren Maschennetzes der Rinde ins Marklager anzuerkennen. Aus meiner früheren Schilderung und den Abb. 43 und 44 geht ja bereits hervor, wie wir uns die Bildung des capillaren Verbindungswerkes zwischen Rinde und Marklager vorzustellen haben. Nach allen Seiten schicken die Art. rectae spuriae, selten verae, ihre feinen Zweige, die dann Verbindung mit dem aus der Rinde kommenden Capillarnetz aufnehmen. Wenn diese feinen Zweige wegen der schwierigen Kreislaufverhältnisse häufig nicht injiziert sind, so ist das keineswegs ein Beweis gegen ihre Existenz.



Abb. 55. Übergang des langgestreckten Capillarnetzes der Markstrahlen in das der Marksubstanz. Abgeschnittene Gefäßbüschel können einen Ursprung aus dem Rindencapillarnetz vortäuschen. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

Die weite Entfernung von der versorgenden Arteriole und die Zwischenschaltung eines Glomerulus mag vor allem dazu beitragen. Die bessere Injektion dieses Bezirkes bei Schrumpfnieren hängt wohl damit zusammen, daß sich infolge starken Kollateralkreislaufes der Injektionsdruck über die erweiterten Markgefäße leichter dahin fortzusetzen vermag.

Aus der Rinde selbst setzt sich ausschließlich das langmaschige Capillarnetz der Markstrahlen in die Pyramide hinein fort (Abb. 55). Es senkt sich zwischen die Gefäßbüschel ein und wird dort kurzmaschiger. In kranken Nieren mit



Abb. 56. Übersichtsbild des Marklagers mit den charakteristischen Gefäßbüscheln. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 10fach.

ausgeprägtem Kollateralkreislauf über die Pyramide fällt oft auf, daß das capillare Netzwerk in der Grenzschicht besonders stark entwickelt und dicht injiziert ist. Demgegenüber schließt das um die gewundenen Harnkanälchen gelegte rundmaschige Capillarnetz mit dem Aufhören derselben an der Rindengrenze ab. Nur an wenigen Stellen dringt es keilförmig in das Marklager ein, wo die gewundenen Harnkanälchen der tief gelegenen Glomeruli zu versorgen sind.

Bei zusammenfassender Betrachtung der ins Marklager eindringenden Gefäße kommen wir also zu dem Ergebnis, daß die Marksubstanz von den Vasa efferentia der untersten Glomeruli (Art. rectae spuriae), den direkt aus den Endästen der Nierenarterie hervorgehenden Art. rectae verae und den capillaren Ausläufern des corticalen Maschennetzes versorgt wird. In dieser Beziehung stimme ich ganz mit der Ansicht Virchows überein, wenn er ihr auch bezüglich der Gefäßverteilung in wesentlichen Punkten eine falsche Deutung gegeben hat.

Dem Streit um die geraden Markgefäße glaube ich mit folgenden Feststellungen ein Ende zu setzen: Für die Blutversorgung des Marklagers sind die Art. rectae spuriae von überragender Bedeutung. Bei Sichtung der Literatur, sowie nach meinen eigenen Erfahrungen ist über deren Existenz und Bedeutung kaum mehr ein Zweifel möglich. Aber auch die Existenz der Art. rectae verae ist von mir durch vielfältige Beobachtungen sichergestellt. Ihr Anteil beträgt in der gesunden Niere etwa den 10.—20. Teil sämtlicher Vasa recta; in kranken Nieren kann ihr Anteil sogar so groß werden, daß er den der Art. rectae spuriae übertrifft. Auf Grund dieser Beobachtungen spielen die Art. rectae verae ohne Zweifel eine weit wichtigere Rolle als die freien Rindengefäße. — Die Gesamtheit der geraden Markgefäße setzt sich ausschließlich aus den Art. rectae verae und spuriae zusammen, während ich die letzte Ursprungsmöglichkeit aus dem corticalen Maschennetz ablehnen muß. Der Zusammenhang mit dem Capillarnetz der Rinde besteht lediglich darin, daß die langgestreckten Capillarmaschen der Markstrahlen sich zwischen die Büschel der Pyramide einsenken.



Abb. 57. Querschnittsbild des Marklagers mit injizierten Gefäßgarben. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 20fach.

c) Der Verlauf der geraden Markgefäße.

Nachdem wir gesehen haben, wie die Art. rectae verae und spuriae in die Marksubstanz eindringen und außerdem die Verbindung des capillaren Maschenwerks der Rinde mit dem des Marklagers kennengelernt haben, wollen wir den weiteren Lauf der Gefäße in der Pyramide verfolgen (vgl. Übersichtsbild 42 und 56). Mit dem Eintritt der geraden Markgefäße in die Büschel ist eine weitere Trennung zwischen verae und spuriae nicht mehr möglich. Es ist auch nicht möglich, über die jeweilige Zusammensetzung der Gefäßgarben etwas Sicheres auszusagen. Wir sehen zwar, daß mehrere Markgefäße zusammen ein Büschel bilden, können aber im Einzelfall nicht immer mit Bestimmtheit angeben, aus wieviel solchen Ursprungsgefäßen sich dasselbe zusammensetzt, oder ob in jedes Büschel mindestens ein Zweig eines echten Markgefäßes eintritt. Daß sich ein einzelnes Markgefäß an der Bildung mehrerer Büschel beteiligen kann, haben wir schon früher festgestellt (Abb. 42, 46, 47); ob aber umgekehrt ein einzelnes Markgefäß allein ein ganzes Büschel bildet, habe ich einwandfrei bisher nicht beobachtet. Nach den Angaben von HYRTL sind in einem Bündel je nach Größe 15—50 Gefäße vereinigt. Diese Angaben mögen etwa stimmen, eine genaue Zählung ist natürlich schwierig. Das Kaliber der in den Büscheln vereinigten Gefäße schwankt zwischen 15 und 45 μ, ist im Verlauf ziemlich gleichbleibend und nach meinen Eindrücken durchschnittlich etwas schwächer als das des Ursprungsgefäßes. Es kann aber auch das Umgekehrte der Fall sein, so daß ein Büschelgefäß sein Ursprungsgefäß an Stärke übertrifft. Auf

alle Fälle bleibt das merkwürdige Mißverhältnis bestehen, daß die büschelbildenden Markgefäße in eine Vielzahl von fast gleichstarken Büschelgefäßen übergehen. Es ist anzunehmen, daß die dadurch bedingte enorme Oberflächenvergrößerung einer besonderen Funktion dient und damit steht ja wohl auch im Zusammenhang, daß über den histologischen Bau und die Bezeichnung dieser Gefäße Meinungsverschiedenheiten bestanden haben. LUDWIG, KOLLMANN, GOLUBEW u. a. haben auf Grund histologischer Untersuchungen sich dagegen gewehrt, eine Unterscheidung in Arterien und Venen zu treffen. Sie schrieben vielmehr den Büschelgefäßen den Charakter von Capillaren zu und haben ihnen die allgemeine Bezeichnung Vasa recta beigelegt. Demgegenüber hat v. MÖLLENDORFF die Unterscheidung in Arteriolen, Capillaren und Venen, die ja auch in den Gefäßbüscheln zurücklaufen, in seinem Buch aufrechterhalten. Auf Grund meiner groben Gefäßstudien möchte ich glauben, daß Arterien, die ich hauptsächlich als Verzweigungen der Art. rectae verae ansprechen würde, nachweisbar sind, daß aber eine weitere histologische Unterscheidung der Büschelgefäße im Hinblick auf den eigenartigen Verlauf und Charakter als Endgefäße auf Schwierigkeiten stoßen dürfte. Mit diesen Vorbehalten möchte ich daher die übliche Bezeichnung im folgenden beibehalten.



Abb. 58. Marklager. Die Stränge mehrerer gerader Markgefäße ziehen von einer Gefäßgarbe zur anderen. Im unteren Teil ist die zwischen den Büscheln erfolgende capillare Aufzweigung angedeutet. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 25fach.

Die bald etwas schwächeren, bald etwas stärkeren Gefäße in den Büscheln nehmen einen welligen Verlauf; in kranken Nieren ist das manchmal besonders



Abb. 59. Bogenförmige Umkehr der Markgefäße. Vom linken Bogen aus setzt sich ein feines Reis papillenwärts fort. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.



Abb. 60. Terminaler Verlauf der Markgefäße. Phantastisch gewundene und schlingenbildende *End*gefäße. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 30fach.

ausgeprägt. Öfters findet man auch starke Knickungen der ganzen Gefäßgarbe, besonders dort, wo die Raumverhältnisse dazu zwingen. Manchmal wird man direkt an die Verwerfungen geologischer Schichtungen erinnert. Nach der Papille zu sind die Gefäßbündel zusammengedrängt, aber durch den Ausfall zahlreicher Markgefäße in sich aufgelockert. Die einzelnen Büschel setzen sich

nicht mehr so scharf gegeneinander ab, sondern gehen ineinander über. Ein Querschnitt durch die Pyramide gibt uns ein anschauliches Bild von der Verteilung der Gefäßbündel (Abb. 57). Bisweilen ziehen die Stränge mehrerer gerader Markgefäße von einer Gefäßgarbe zur anderen (Abb. 58). Häufig sieht man Gefäße in ihrer vollen Stärke bogenförmig umkehren, wobei sie in das benachbarte Gefäßbüschel eindringen können (Abb. 59); in ihrem rückläufigen Teil splittern sie sich in Capillaren auf oder fließen als Markvenen zurück. Gefäßbögen sind nicht nur in den tieferen Partien festzustellen, wenn sie auch dort am häufigsten angetroffen werden. In den höheren Schichten wird die Umkehr allerdings oft nur vorgetäuscht und das Gefäß setzt nachher seinen Weg in der alten Richtung wieder fort. Vom Bogen sieht man öfters ein feines Reis papillenwärts sich fortsetzen (Abb. 59 und Venenbilder). Dieser Gefäßfortsatz ist für die Erkennung oft entscheidend, da ja bekanntlich Verwechslungen mit den HENLEschen Schleifen nur allzu leicht möglich sind. Ein Blick in die Literatur zeigt, daß deren Unterscheidung zu allen Zeiten große Schwierigkeiten bereitet hat, so daß es HENLE schwer gemacht wurde, die Anerkennung seiner Schleifen allgemein durchzusetzen.



Abb. 61. Aufzweigung zwischen den Gefäßbüscheln. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 25fach.



Abb. 62. Capillare Aufzweigung zwischen den Gefäßbüscheln. Die Büschelgefäße sind zum Teil nicht injiziert, die darin liegenden Blutkörper aber deutlich sichtbar. Zwischen den Gefäßbündeln liegen angeschnittene Harnkanälchen. Schnittdicke 60 μ, Vergrößerung 124fach.

Wenn man die häufig einander überkreuzenden Büschelgefäße betrachtet, so könnte man meinen, daß zahlreiche Verbindungen, Brücken und Inselbildungen vorhanden wären (HYRTL). Die binokulare Betrachtung von allen

Seiten lehrt aber, daß derartige Übergänge recht selten sind. Mit Sicherheit finden wir sie erst in den mittleren Partien, wo gabelbildend zwei Gefäße zusammentreten können (Abb. 64 rechts). In dieser Höhe beobachten wir dann auch phantastisch gewundene und schlingenbildende Gefäße, in denen der Blutstrom aufgefangen und ohne weitere Aufteilung in die Markvenen zurückgeleitet wird (Abb. 60). Die verschiedenen Variationen im Verlauf dieser *End*gefäße erinnern an die Gefäßschlingen im Gehirn, wie sie uns PFEIFER in seinen schönen Aufnahmen gezeigt hat. Auch vom Nagelfalz sind uns solche Bilder des subpapillären Plexus wohl bekannt. Durch diesen abschließenden Gefäßverlauf tritt ähnlich, wie bei den bogenförmigen Umkehrungen eine Verringerung der Markgefäße ein, die mit der Zuspitzung der Pyramide raumbedingt ist.



Abb. 63. Capillare Aufsplitterungen eines Markgefäßes zwischen den Gefäßgarben. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

In die Räume rings um die Gefäßgarben, in denen die HENLEschen Schleifen liegen und die Sammelröhren verlaufen, entsenden die Markgefäße in allen Schichten der Pyramide feinere Ausläufer (Stärke 5—20 μ), die sich aufsplittern und miteinander in Verbindung treten. Wir sehen dort schlingen- und bogenförmige Gebilde zu einem Netz sich vereinigen, das nach den Markvenen seinen Abfluß hat (Abb. 61—63). Dieses Netz der Pyramide, das am ehesten dem langgestreckten Maschennetz der Rinde gleicht, ist demgegenüber unregelmäßiger, weniger dicht und wohl auch weitmaschiger; oben sind die Maschen relativ eng und einigermaßen gleichmäßig, im Papillenbezirk werden sie weiter und unregelmäßiger. Unsere Abbildungen zeigen zur Genüge, daß HYRTL mit Unrecht die Existenz dieses Capillarnetzes bestritten hat.



Abb. 64. Gabelförmige Aufspaltung von Markgefäßen in den tieferen Schichten. Rechts treten zwei Markgefäße in Gabelform zusammen und das daraus entstandene Gefäß kehrt nachher bogenförmig um. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 30fach.

Weit häufiger als die nach oben offene Gabelbildung finden wir in den tieferen Schichten das Umgekehrte, so daß aus einem Gefäß zwei entstehen (Abb. 64). Vermutlich handelt es sich hier um die zentral gelegenen Büschelgefäße, die nach der Papille zu sich noch aufspalten. Im Papillenbezirk selbst dringen die Markgefäße in die Räume zwischen den Sammelröhren ein, um an deren Spitze in engen und weiten Schleifen umzukehren (Abb. 65 und 66). Ähnlich wie in den höheren Schichten können auch hier von den schleifenförmigen Umkehrungen noch feine Reiser abgehen. Bei großen Papillen kann man einzelne Markgefäße in ganz flachem Bogen am Rand verlaufen sehen, so daß sie in einem Bündel zurückkehren, das sich weit von dem entfernt, mit dem sie eingetreten sind. Andere spannen zuletzt ein feines unregelmäßiges Netz aus, das die Ausführungsgänge der Harnkanälchen umgibt und in die Markvenen überleitet (Abb. 65). Die in der Papille verlaufenden Gefäße zeigen starke Kaliberschwankungen, einige dicke Stränge treten besonders deutlich hervor; manchmal

sind sie am Scheitel kolbig verdickt, manchmal aber auch auffallend dünn. Ist dieses Verhalten an ein und demselben Gefäß zu beobachten, so wird man an die Nagelfalzcapillaren mit dünnem arteriellem und dickem venösem Schenkel erinnert.



Abb. 65. Gefäßverlauf in der Papillenspitze einer Embryonalniere. Die blutgefüllten Gefäße sind auch in uninjiziertem Zustand deutlich erkennbar. Schlingen- und Netzbildung. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, daß an den Rändern der Pyramide fast regelmäßig eine beträchtliche Gefäßanhäufung festzustellen ist. Die zahlreichen dicken Randgefäße, die manchmal in ganz flachen Bogen verlaufen, lassen schließen, daß gerade auf diesem Wege ein lebhafter Zustrom und Abfluß stattfindet. Einzelne Randgefäße nehmen im aufsteigenden Schenkel auch die Verbindung mit dem Nierenbecken auf.

Wie sich der venöse Rückfluß im Marklager vollzieht, habe ich bereits an verschiedenen Stellen meiner Ausführungen angedeutet, im folgenden Kapitel über das Venensystem soll er dann eine zusammenfassende Besprechung finden.



Abb. 66. Gefäßverlauf in der Papillenspitze. Die blutgefüllten Gefäße sind auch in uninjiziertem Zustand deutlich erkennbar. Zahlreiche Schlingen. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 24fach.

II. Das venöse Gefäßsystem.

Zur Vervollständigung des bisher gewonnenen Bildes haben wir dann bei 15 Nieren Veneninjektionen vorgenommen. Dabei machten wir in Übereinstimmung mit den früheren Autoren sehr bald die Erfahrung, daß vollkommene Injektionen im allgemeinen schwer gelingen. Nur in den günstigsten Fällen vermag die Injektionsflüssigkeit bis zum Glomerulus oder gar in die Arteriolen

vorzudringen. In der Regel ist das aber nicht der Fall und es gelingt oft nicht einmal die Markstrahlen, geschweige das ganze Venennetz der Pyramide anzufüllen. Aus der Literatur ersehe ich, daß es nur wenigen Untersuchern gelungen ist (LUDWIG, CHRZONSZCZEWSKY, STEIN) — was oft bestritten wurde (BOWMAN, HYRTL u. a.) — mit dünner Injektionsflüssigkeit bis zum Glomerulus vorzudringen. Daß das sogar mit meiner üblichen Injektionsflüssigkeit möglich ist, kann ich aber bestätigen (Abb. 67) und man wird demnach ausschließen können, daß durch etwaige Venenklappen die Füllung verhindert wird. Das Mißlingen hängt wohl mehr mit dem Bau der Venen zusammen, deren schlaffe Wände nachgeben und den Injektionsdruck nicht in demselben Maße fortpflanzen, wie die muskelstarken und elastischen Arterien. Wir verstehen daher, daß die Gesamtinjektion häufig schlecht ausfällt. Schließlich dürfte im Glomerulus selbst durch Aufblähen der herausführenden Schlingen (vgl. Abb. 24) das weitere Vordringen der Farbflüssigkeit gehemmt werden, wie ich in Übereinstimmung mit LUDWIG gleichfalls annehmen möchte. Trotz dieser Einschränkung bildet die Veneninjektion, wenn man sich aus vielen Präparaten die brauchbaren Stellen heraussucht, eine wertvolle Ergänzung und hat uns in mancher Hinsicht das Bild über den ganzen Gefäßbau vervollständigt.

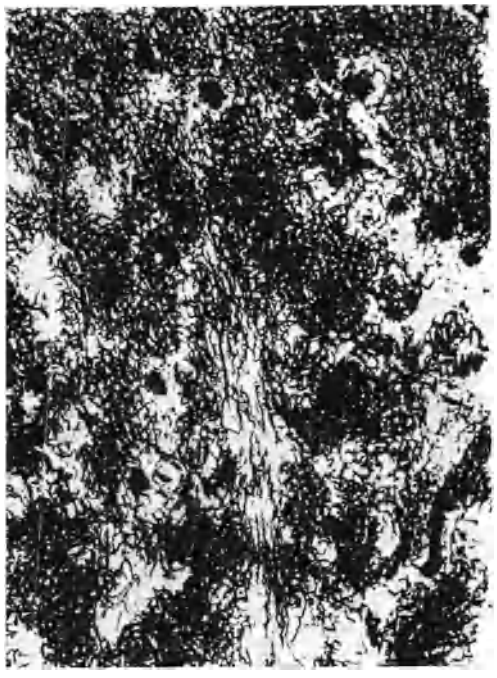


Abb. 67. Veneninjektion der Rinde, bei der die Glomeruli teilweise injiziert sind. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

Ich bespreche zunächst das *venöse Gefäßsystem der Rinde* und stelle im Gegensatz zu dem, was wir beim arteriellen System gesehen haben, fest, daß sich sein Aufbau durch eine große Unregelmäßigkeit auszeichnet. Dem Blutstrom folgend, beginnen wir mit dem Capillarsystem, das ja die Verbindung zwischen dem arteriellen und dem venösen Gefäßsystem herstellt. Es liefert bei einer Injektion von der Vene aus erwartungsgemäß dieselben Bilder, wie wir das bei arterieller Injektion zu sehen gewohnt sind (Abb. 68). Wenn die Capillarschlingen hier manchmal stärker aufgebläht sind, so bringe ich das mit dem kürzeren und leichteren Zufluß (Wegfall des Glomerulus), sowie mit der nachgiebigen Wandung in Zusammenhang. Im Gegensatz zum rundmaschigen Capillarnetz stößt allerdings die Injektion des langmaschigen Capillarnetzes der Markstrahlen hier häufig auf Schwierigkeiten, was für deren vorwiegend arterielle Versorgung spricht. Durch Zusammenfluß zahlreicher rundmaschiger Capillaren entstehen dann größere Venenkanälchen, die mit vielen anderen zusammen einen Venenstamm bilden. In besonders charakteristischer Form sehen wir das dicht

unter der Kapsel im Bereich des Cortex corticis (Abb. 69 und 70). Dieser Venenstamm, den wir als *Vena interlobularis* bezeichnen, entspricht der gleichnamigen

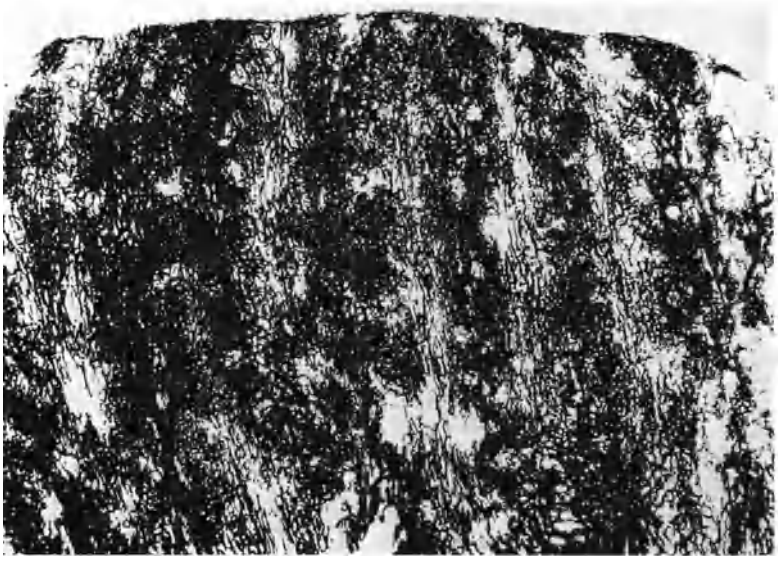


Abb. 68. Capillarsystem der Nierenrinde bei Veneninjektion. An vielen Stellen sind die Aussparungen der nichtinjizierten Glomeruli sichtbar. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 15fach.



Abb. 69. Zusammenfluß rundmaschiger Capillaren zur Vena interlobularis. Da und dort sind Glomeruluslücken sichtbar. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 32fach.

Arterie. Auf ihrem Weg durch die Rinde bis zur Einmündung in die großen Venenbögen der Grenzschicht nimmt sie durch einzelne gröbere Zuflüsse und viele feinere Äste an Stärke zu. Wenn große Venenäste dicht unter der Kapsel



Abb. 72. Baumförmige Verzweigung einer Interlobularvene. Schnittdicke 360 μ. Vergrößerung 15fach.



Abb. 71. Starke Vena interlobularis. Armleuchterform. Rechts eine Anastomose zwischen einem rechtwinklig abgebogenen Seitenaste und einer Vena corticalis superficialis, die in denselben Venenstamm abfließt. Rechts unten ein kurzer Stamm einer Vena corticalis profunda. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.



Abb. 70. Zusammenfluß rundmaschiger Capillaren zur Vena interlobularis. Da und dort sind Glomerulusläcken sichtbar. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

zusammenmünden, so ist allerdings ihr Kaliber manchmal auch schon oben recht stark und man gewinnt den Eindruck, daß vermöge der Anostomosenbildung der Blutstrom auch in entgegengesetzter Richtung abfließen kann (Abb. 71). Die Äste der Interlobularvenen können aus allen Richtungen in den Hauptstamm einmünden; öfters sehen wir Queräste unter rechtem Winkel abgehen, oder wie Tannenzweige bogenförmig nach abwärts hängen. Durch die dichte Injektion des umgebenden Capillarnetzes und die zahlreichen kurzen Zuflüsse, erscheint in unseren Bildern der Hauptstamm wie von Moos überwachsen. In diesem moosartigen Gefäßgewirr kann man überall die Aussparungen der nichtinjizierten Glomeruli erkennen.



Abb. 73. Wipfelanastomose zweier Interlobularvenen. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 20fach.

In ähnlicher Weise wie die Arterien, verzweigen sich auch die Interlobularvenen bisweilen in Baumform und Armleuchterform (Abb. 71 und 72). Sie machen aber die Verzweigungen der Arterien nicht in demselben Maße mit, obwohl eine Interlobulararterie meist von einer Vene begleitet wird. Das hängt mit dem unregelmäßigeren und komplizierteren Venenaufbau zusammen, bei dem außer den Interlobularvenen noch ein System von oberflächlichen und tiefen Rindenvenen vorhanden ist, über die das Blut der Rinde auch abfließen kann. Die Beobachtung lehrt, daß die Venen in der Rinde öfters Anastomosen miteinander eingehen. So finden wir Verbindungen zweier Interlobularvenen an ihrem Wipfel (Abb. 73) und ebenso gelegentlich Verbindungen ihrer einzelnen Seitenäste. Die für das Venensystem charakteristische Anastomosenbildung ist allerdings in der Rinde nicht so häufig und die Verbindung einzelner Zweige wird meist nicht durch

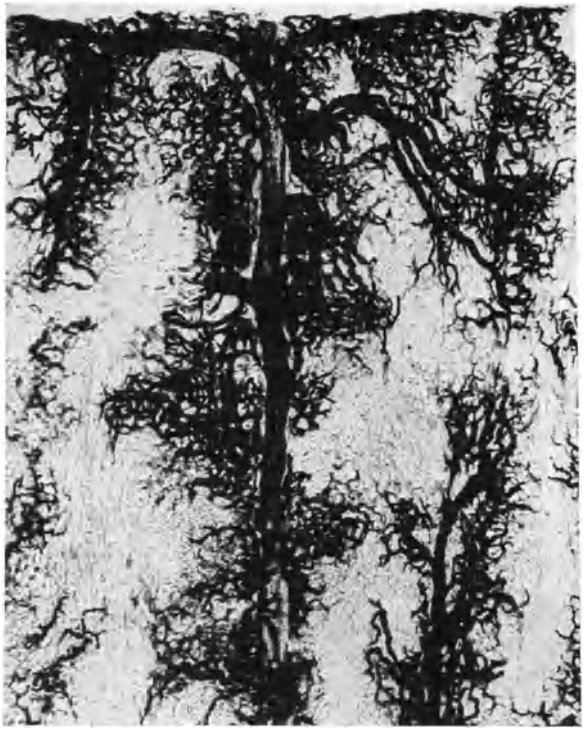


Abb. 74. Vena interlobularis mit tannenzweigähnlichem Seitenast. Links oben Vena corticalis superficialis. Rechts unten Vena corticalis profunda. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

gröbere Anastomosen, sondern durch präcapillare Venen oder nur durch ein enges capillares Maschenwerk hergestellt. Die Bilder erinnern öfters an den Verzweigungsmodus der Venae perilobulares, wie wir ihn bei der Leber kennengelernt haben (GEBHARDT).



Abb. 75. Venenstern (Stellula Verheynii). Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 17fach.

Wie ich schon angedeutet habe, sehen wir am Wipfel der stärksten Interlobularvenen aus verschiedenen Richtungen kommende Äste zusammenmünden (Abb. 71 und 74). Es entstehen so sternförmige Gebilde verschiedener Größe, die als *Venensterne, Stellulae Verheynii* (1712) bekannt und zum Teil schon makroskopisch an der Nierenoberfläche zu erkennen sind (Abb. 75). Angesichts dieser Größenordnung ist klar, daß nicht jede Interlobularvene aus einem solchen Venenstern hervorgehen kann, sondern ihre Mehrzahl entspringt, wie wir das schon oben gesehen haben, aus dem rundmaschigen Capillarnetz des Cortex corticis. Die Venensterne setzen sich aus stärkeren, dicht unter der Kapsel verlaufenden Venenästen zusammen, die strahlig auf der Nierenoberfläche sich ausbreiten. Häufig erfolgt der Zusammentritt der einzelnen Strahlen etwas tiefer, dann finden wir im Zentrum



Abb. 76. Anastomosierende Ausstrahlung von Venensternen, Kapselvenen. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 8,5fach.

eine trichterförmige Einziehung. Die einzelnen Ausläufer können manchmal ineinander übergehen und so die Verbindung zwischen benachbarten Venensternen herstellen (Abb. 76). Die einen großen Bezirk bedeckenden Strahlen senken an vielen Stellen ihre Wurzeln in die Rinde ein, wo sie das Blut aus dem Capillarnetz der oberen Schichten sammeln (Abb. 77). Da diese Wurzeln im allgemeinen nicht über die Rindenmitte reichen, so bezeichnen wir sie zweckmäßig mit HENLE als *Venae corticales superficiales* (Venulae rectae corticales), im Gegensatz zu den später zu besprechenden Venae corticales profundae. Diese halbhohen Venenstämmchen können mit den letzteren wie mit den Seitenästen der Interlobularvenen, die schon oben besprochenen anastomotischen Verbindungen eingehen.

Die Ausstrahlungen der Venensterne, die mit ihren Wurzeln in die Rinde eindringen, erinnern in ihrer Ausdehnung manchmal an Kapselvenen, wie sie bei einzelnen Tiergattungen in extremem Maße entwickelt sind (Abb. 76). Dementsprechend stoßen wir auch in unseren Schnitten auf zahlreiche Verbindungen sowohl mit der Nierenoberfläche wie mit der -kapsel. Darin besteht ein großer Gegensatz zum Arteriensystem, wo eine gleichartige Gefäßausbreitung nicht vorkommt. Nur in einem einzigen Fall (S. 297) habe ich es in ähnlichem Ausmaß beobachtet, daß starke Arterienäste auf die Oberfläche hindurchdrangen, sich dort ausbreiteten und viele Wurzeln von außen in die Rinde hineinschickten.



Abb. 77. Venae corticales superficiales, die von einem Strahl eines Venensterns wie Pfahlwurzeln in die Rinde eindringen. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 15fach.

Als Gegensatz zu den Venae corticales superficiales bilden sich aus dem Zusammenfluß der Capillaren der tieferen Rindenschichten die *Venae corticales profundae* (Abb. 71 und 74). Ihre gedrungenen halbhohen Stämmchen, deren Kaliber etwa dem der Venae superficiales entspricht, sind ebenfalls sehr unregelmäßig angeordnet und verschieden lang; nur in seltenen Fällen reichen sie über die Rindenmitte hinaus. Sie können sowohl mit den Seitenästen der Interlobularvenen wie mit den oberflächlichen Rindenvenen anastomosieren; im letzteren Fall entsteht durch diese Verbindung ein Gefäß, das wie eine Interlobularvene die ganze Rinde durchsetzt. Die Venae corticales profundae führen das Blut der von ihnen durchfurchten Bezirke direkt in die Bogenvenen der Grenzschicht, in die sich ja auch die viel stärkeren Interlobularvenen und damit die Venae corticales superficiales ergießen.

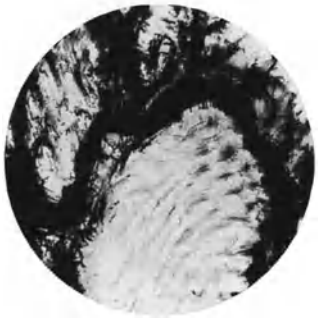


Abb. 78. Venenarkade in der Grenzschicht. Schnittdicke 720 μ, Vergrößerung 6,5fach.

Die *Bogenvenen* (Venae arciformes, Arcus venosi) bilden im Gegensatz zu den Arterien durch Anastomosierung wirkliche Arkaden (Abb. 78) und es entsteht so in der Grenzschicht ein zusammenhängendes, teilweise sogar ringförmig geschlossenes Gefäßsystem. Bei diesen gröberen Gefäßen liegen die Arterien häufig wie eingebettet in den nachgiebigen Venen, was wir in Übereinstimmung mit STEINACH bestätigen können.

Eine zusammenfassende Betrachtung des gesamten Venensystems der Rinde zeigt, daß die hochstämmigen Venae interlobulares mit ihren Seitenästen das Gerüst des Venenaufbaues bilden und daß außerdem noch ein oberflächliches und tiefes Abflußsystem zu unterscheiden ist. Die halbhohen Venae corticales

superficiales des oberflächlichen Systems, die von außen wie Pfahlwurzeln in die Rinde eindringen, fließen über die Strahlen der Venensterne in die großen Interlobularvenen ab und hängen somit aufs engste mit diesen zusammen. Durch zahlreiche Kapselanastomosen kann auch ein erheblicher Abfluß nach außen erfolgen. Das selbständige tiefe System wird von den halbhohen Venae corticales profundae gebildet, durch die das Blut der tiefen Rindenschichten direkt in die Bogenvenen der Grenzschicht abfließt. Wir sehen also, daß die Gliederung des Venensystems der Rinde sich grundsätzlich von der des Arteriensystems unterscheidet, das Gleichartiges nicht aufweist.



Abb. 79. Gefäßschlinge bei Veneninjektion. Links girlandenförmiger Verlauf einer Markvene. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 30fach.

Der *venöse Abfluß des Marklagers* bewerkstelligt sich so, daß die in die Papille eingedrungenen Arteriolae rectae schleifenförmig umkehren und als *Venulae rectae* zurückfließen. Sie steigen in den Büscheln auf, in denen sie mit den Art. recta vereinigt sind; auch an den Pyramidenrändern kann man viele dicke Markvenen das Blut zurückleiten sehen. Solche Gefäßschlingen, wie wir sie in der Papille finden, sind auch in den höheren Schichten der Pyramide überall zu beobachten (Abb. 79). Ich habe aber Zweifel, ob es sich dort wirklich um Übergänge von Arterien in Venen handelt, weil ich gesehen habe, daß die meisten dieser scheinbar zurückfließenden Venen



Abb. 80. Gefäßbogen bei Veneninjektion, in den zahlreiche von unten kommende Kanäle einmünden. Links eine schneckenförmige Windung. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 40fach.



Abb. 81. Von oben und unten kommende gerade Markgefäße vereinigen sich zum Rückstrom. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 30fach.

nachher kurz umkehren und in der alten Richtung ihren Weg fortsetzen (Abb. 79). Dieser girlandenförmige Verlauf ist also offenbar erst der Anfang bzw. das Ende eines solchen Überganges und erinnert an die phantastisch gewundenen Schlingen der Endgefäße, die wir beim arteriellen System kennengelernt haben. In die entstandenen Gefäßbogen münden dann häufig von unten kommende Kanäle und sammeln sich so zum Rückfluß (Abb. 80 rechts). Manchmal sehen wir auch schneckenförmige und ähnliche Windungen in den Lauf der Markvenen



Abb. 82. Markvenen in der Grenzschicht. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.



Abb. 83. Bogenförmige Einmündung der Markvenen. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 25fach.

eingeschaltet (Abb. 80), für die ich zunächst keine Erklärung finde. Entwicklungsgeschichtlich ist möglich, daß die Harnkanälchen bisweilen einen solchen Verlauf bedingen, da nach PETER die Schleifenpole als Punctum fixum anzusehen sind. — Ferner kann sich der venöse Abfluß auch so vollziehen, daß von oben und unten kommende, gerade Markgefäße sich in einem gemeinsamen Gefäß zum Rückstrom vereinigen, wie das unsere Abb. 81 in schöner Weise belegt.

Schließlich entspringen noch aus dem feinen und unregelmäßigen Capillarnetz der Papille, sowie aus dem zwischen den Gefäßgarben gelegenen Capillarsystem zahlreiche Venen, die sich den Büscheln anlagern und als Venulae rectae zurückfließen. Auf diese Weise vermehrt sich die Zahl der Büschelvenen, je mehr wir uns der Grenzschicht nähern. Wir sind überrascht, wie viel solche Büschelgefäße sich bei der venösen Injektion in dieser Zone füllen lassen (Abb. 82). Trotz der klassischen Warnung HYRTLS stehe ich aber nicht an, all diese Gefäße als Abflußwege des Blutes, also als Venen, anzusprechen, zumal wir ja gesehen haben, daß sich die von HYRTL postulierten Voraussetzungen als falsch erwiesen haben.

Die in der Pyramide gerade oder leicht wellig verlaufenden Markvenen gehen in der Grenzschicht häufig in einen bogenförmigen Verlauf über und münden von allen Seiten in die Venae arciformis. Besonders charakteristisch ist es, wie sie, die großen Venen überhöhend, von oben her in deren konvexen Rand eintreten (Abb. 83). Manchmal ragen sie auch über die Grenzschicht hoch herauf

und münden dann seitlich in die Interlobularvenen ein (Abb. 84). Darin liegt eine gewisse Abhängigkeit vom Kreislauf der Rinde, die ja bei der arteriellen Versorgung in weit stärkerem Ausmaß zutage tritt. Ganz kurz vor ihrer Einmündung gehen dann vielfach die Büschelvenen ineinander über, so daß im Verhältnis zu ihrer großen Gesamtzahl relativ wenige größere Sammelvenen in die großen Venenstämme sich ergießen. Das soll aber nicht ausschließen, daß daneben doch auch noch eine beträchtliche Anzahl von kleineren Venen einzeln einmündet. Im Vergleich zur Rinde imponiert die Vielzahl der zu einem dichten Geflecht zusammengetretenen Gefäße, deren Kaliber allerdings wesentlich geringer ist, als das der dortigen Abflußwege. Da die Markvenen im Bereich ihres charakteristischen Bogenverlaufes in der Regel miteinander in Verbindung stehen, so bilden sie eine Art Venengürtel der Grenzschicht. In diesen Venengürtel, der meist nach oben bogenförmig begrenzt ist, führen dann auch feinere Kanälchen aus der Rinde, durch die hauptsächlich das Blut der Markstrahlen abfließt (Abb. 85 und 86). So kommt ein Bild zustande, das ganz von dem abweicht, wie wir das häufig in den Arbeiten und Lehrbüchern finden, wo eine arterienähnliche Aufzweigung und Einmündung der Markvenen wiedergegeben wird.



Abb. 84. Seitliche Einmündung der Markvenen in eine Interlobularvene. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 25fach.

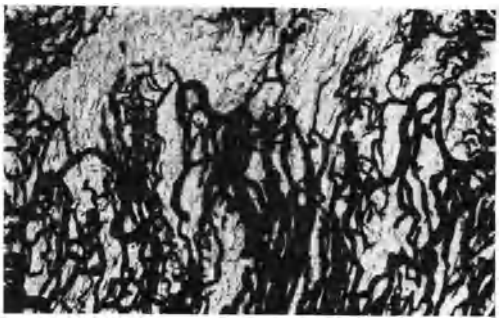


Abb. 85. Venengürtel der Grenzschicht mit der nach oben bogenförmigen Begrenzung. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 32fach.



Abb. 86. Abfluß des Markstrahls in den Venengürtel der Grenzschicht. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

III. Schematische Darstellung der normalen Nierengefäße.

Die beiden Abb. 87 und 88 stellen aufgehellte Nierenkeile dar, die den arteriellen und venösen Gefäßaufbau veranschaulichen.

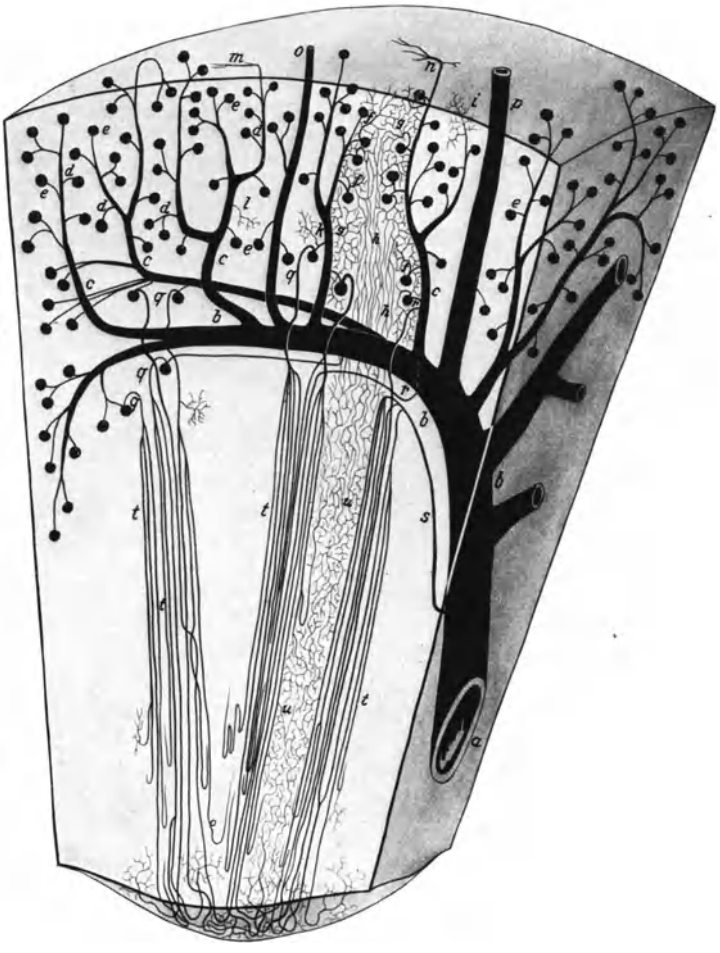


Abb. 87. *Schematische Darstellung des Verlaufes der arteriellen Gefäße in der Niere.* *a* A. interlobaris; *b* A. arciformis; *c* A. interlobularis; *d* Vasa afferentia; *e* Glomerulus; *f* Vasa efferentia; *g* rundmaschiges Capillarnetz; *h* langmaschiges Capillarnetz (Markstrahl); *i* freier Wipfelast; *k* vom Vas afferens abgehender freier Ast (LUDWIGsche Ast); *l* vom Stamm der interlobularis abgehender freier Ast; *m* feiner Kapselast zur Tunica muscularis; *n* zur Capsula fibrosa perforierendes Gefäß; *o* starkes perforierendes Kapselgefäß; *p* A. perforans (HALLER-HYRTL); *q* Art. recta spuria; *r* Art. recta vera; *s* Begleitgefäß (Art. recta vera); *t* gerade Markgefäße; *u* Capillarnetz im Marklager.

B. Der feinere Gefäßaufbau der kranken Niere.

Nachdem wir den Gefäßaufbau der gesunden Niere so gründlich kennengelernt haben, möchte ich auf die Schilderung meiner Beobachtungen bei verschiedenen Nierenerkrankungen übergehen.

Ein Blick in die Literatur zeigt, daß auch andere Autoren — allerdings unter Verzicht auf die Aufhellung — da und dort mit dem Injektionsverfahren gearbeitet haben. Aus älterer Zeit erwähnen THOMA (1878) und ZIEGLER (1879) ein solches

Vorgehen und dann möchte ich an die schon früher genannten Autoren — Castiaux (1908), Hauch (1912), Baehr und Ritter (1929) — erinnern, die nach Injektion von Kontrastmasse mit dem röntgenologischen Verfahren die

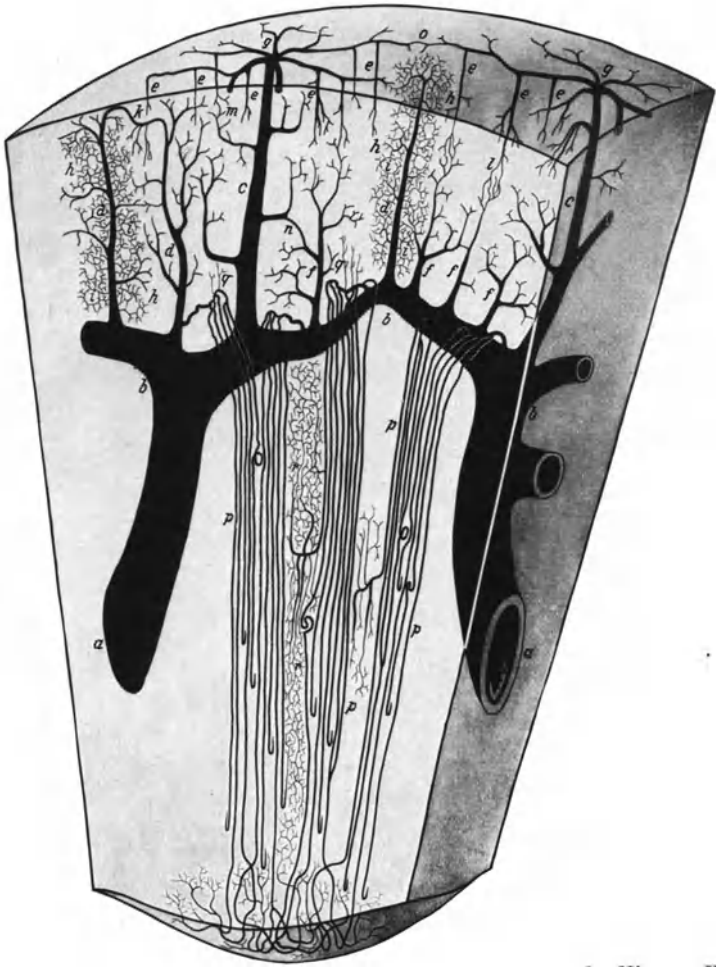


Abb. 88. *Schematische Darstellung des Verlaufes der venösen Gefäße in der Niere.* *a* Venae interlobares; *b* Vena arciformis; *c* starke Vena interlobularis, die aus einem Venenstern hervorgeht; *d* Interlobularvene; *e* Venae corticales superficiales; *f* Venae corticales profundae; *g* Venensterne (Stellulae Verheynii); *h* venöser Anteil des Capillarsystems; *i* Glomerulusaussparungen; *k* Wipfelanastomose zweier Venae interlobulares; *l* Anastomose zwischen einer Vena corticalis superficialis und profunda; *m* Anastomose zwischen einer Vena corticalis superficialis und einem Seitenast einer Vena interlobularis; *n* Anastomose zwischen einer Vena corticalis profunda und einem Seitenast einer Vena interlobularis; *o* Anastomose zwischen zwei Venensternen; *p* gerade Markvenen; *q* venöse Abflüsse aus dem Markstrahl; *r* Capillarnetz im Marklager.

Gefäßarchitektur gesunder und kranker Nieren zu ergründen suchten. Es liegt in der Natur der Sache, daß bei der röntgenologischen Darstellung nur eine grobe Orientierung möglich ist, wir also auf die wichtigsten Feinheiten verzichten müssen. In neuerer Zeit haben dann noch Liek, Hülse, Loeschke, Ricker und manche andere versucht, auf diesem Wege eine Klärung von Kreislaufproblemen herbeizuführen. Es sind also hier mehrfach in Spezialfragen Ansätze gemacht worden, aber insgesamt ist die Injektionsmethode — im

Gegensatz zur normalen Anatomie — doch relativ selten herangezogen worden und nirgends handelt es sich um ein systematisches Vorgehen.

Wenn ich nun im folgenden über die Ergebnisse meiner Gefäßforschung am kranken Organ berichte, so muß ich zunächst auf einige Punkte aufmerksam machen. Die Zusammensetzung meines an sich schönen Materials weist leider allerlei Lücken auf, besonders auch deshalb, weil Beispiele degenerativer Nierenerkrankung fehlen. Die Abhandlung kann also keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Dasselbe gilt für die bearbeitete Literatur, vor allem auf dem unübersehbaren histologischen Gebiet, das mir allerdings nicht unbedingt im Rahmen dieser Gefäßarbeit zu liegen scheint.

Bezüglich der Technik und ihrer Schwierigkeiten, die sich gerade bei Injektion von Schrumpfnieren ergeben, verweise ich auf meine früheren Ausführungen. Ein etwaiger Einwand, daß durch die Technik der Injektion allerlei Veränderungen herbeigeführt würden, scheint mir durch den außerordentlichen Umfang meiner Untersuchungen und die Gleichmäßigkeit der Befunde entkräftet. Auch sind zahlreiche Nieren unter einem Druck injiziert worden, der den im Leben vorkommenden Werten entsprach (s. S. 285). Außerdem wurden die injizierten Gefäße in der Regel nicht abgebunden, so daß die Farbflüssigkeit wieder teilweise abfließen konnte. Das beeinträchtigte unser Vorgehen nicht, weil ja die Gefäßwände bereits gefärbt waren. Um zu brauchbaren Übersichtsbildern zu gelangen, mußten wir bei Schrumpfnieren wegen der allgemeinen Rarefizierung für gewöhnlich eine größere Schnittdicke wählen.

Für die Beurteilung unserer Bilder ist von Wichtigkeit, daß es sich um Gefäßausgüsse handelt und das Innenrelief zur Darstellung kommt. Darüber müssen wir uns besonders im pathologischen Teil klar sein, weil wir außer der groben Architektur und der Gestaltung und Form einzelner Gefäße, vor allem das Kaliber, das Innenrelief und die Konturen zu beurteilen haben. Entsprechend der Größenordnung der in Frage stehenden Gefäße sind die Veränderungen oft sehr fein und deren scharfe photographische Wiedergabe aus dicken Schnitten erst recht schwierig, so daß eine genaue Betrachtung der Bilder notwendig ist. Die aufgehellten Gefäßwände sind nur beim Abblenden sichtbar und können dann in ihren einzelnen Schichten unterschieden werden. Es ist bemerkenswert, daß die vielfältigen Veränderungen am Innenrelief an der Außenwand der Gefäße meist nicht zu erkennen sind.

Der von uns überschaute Gefäßabschnitt in Rinde und Marklager führt uns von der A. arciformis zur Vena arciformis, d. h. von der kleinen Arterie über die Arteriole und das Capillarsystem zur kleinen Vene. Wir werden sehen, daß das Verfahren uns eine unersetzliche Vorstellung gibt, wie die einzelnen Gefäßabschnitte an der Durchblutung beteiligt und von den verschiedenen Krankheitsprozessen ergriffen sind. Selbstverständlich werden funktionelle — spastische — Zustände unserer Beobachtung entgehen, sofern sie nicht einen organischen Niederschlag gefunden haben.

1. Akute und subakute Nephritis.

Ich hatte Gelegenheit, 12 Nieren mit akuter und subakuter Nephritis zu untersuchen. Im Hinblick auf den histologischen Befund, dessen Abweichungen sich im wesentlichen auf den Glomerulus beschränken, waren meine Erwartungen von vornherein nicht hoch gespannt. Trotzdem fand ich es verlockend, das

Problem auch einmal von dieser Seite anzugehen und zu prüfen, ob meine Gefäßbefunde nicht für die eine oder andere der herrschenden Ansichten verwertbar seien. Zunächst war ich überrascht, als gleich mein erster Fall sich glatt injizieren ließ und fast die schönsten Präparate lieferte, die ich überhaupt besaß. Dieses Ergebnis sprach gerade nicht im Sinne von unüberwindlichen Strombahnhindernissen und entsprach dem, was HÜLSE in seinen Untersuchungen an der VOLHARDschen Klinik festgestellt hatte. Nachher kam es aber auch anders und manchmal habe ich trotz Anwendung eines maximalen Druckes nur eine schlechte Injektion erzielen können. Nach Injektion von 40—70 ccm Farbflüssigkeit war man auf einen unüberwindlichen Widerstand gestoßen. Am Schlusse war das Ergebnis so, daß die eine Hälfte meiner Fälle gut, die andere schlecht injiziert war. Bei Überprüfung der klinischen und pathologischen Unterlagen mußte ich den Eindruck gewinnen, daß die gut injizierten einer akuten, die schlecht injizierten einer subakuten Nephritis zu entsprechen schienen. Dabei waren im einzelnen folgende Veränderungen nachzuweisen:

Im Gegensatz zu den Angaben der Pathologen konnte ich auf meinen Übersichtsbildern keine Vergrößerung der MALPIGHIschen Körper feststellen. Auch eine genaue Messung ergab in 3 Fällen (je 100 Glomeruli) eine normale Durchschnittsgröße wie in meinen anderen injizierten Nieren. Diese Divergenz ist mir ein Beweis dafür, daß im gewöhnlichen Schnittpräparat die Glomeruli kleiner sind als im Leben, wo sie vom Blut durchströmt werden, während die Glomeruli bei der Nephritis in einer Art Füllungszustand sich befinden, der durch Eiweißmasse in den Glomerulusschlingen und die sonstigen Veränderungen bedingt ist. Ferner fanden sich auffallend oft die Kapselräume und ihre Umgebung, sowie die Harnkanälchen injiziert, eine Erscheinung, die im Gegensatz zur normalen Niere auch häufig bei den sekundären Schrumpfnieren zur Beobachtung kommt. Auf diese auffallende Tatsache haben schon frühere Untersucher hingewiesen (R. THOMA und nach seinen Angaben auch BRIGHT und TOYNBEE). Das kann zum Teil damit zusammenhängen, daß durch geborstene Glomerulusschlingen die Farbflüssigkeit eindringt und dann würde dieses fast pathognomonische Zeichen für eine leichte Lädierbarkeit der Glomeruluscapillaren bei den entzündlichen Nierenerkrankungen sprechen. Andererseits finden wir im Kontrast zu dem tiefblauen Glomerulus vielfach eine ganz hellblaue Farbe im Kapselraum und das würde für eine Filtration sprechen, so daß wir mit THOMA noch eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwand annehmen müssen (Albuminurie!). Auch Blutungen an den verschiedensten Stellen bestätigen den veränderten Zustand der feinen Gefäße und ihrer Strömung. Daß im Marklager die HENLEschen Schleifen bisweilen so stark hervortreten, hängt wohl mit Stagnation und Beschaffenheit des Harns (Blutgehalt) dieser Kranken zusammen.

Bei den schlecht injizierten Nieren war die Farbflüssigkeit kaum einmal ins Capillarsystem, geschweige in die Venen eingedrungen. Im wesentlichen war der arterielle Gefäßbaum mit den Glomeruli gefüllt und es sah aus, als ob die Injektion mit einer dickflüssigen Leimlösung (etwa TANDLERs kaltflüssiger Gelatine) gemacht worden wäre (Abb. 89). Meist drang die Farbflüssigkeit nur bis zur capillaren Verästelung des Vas efferens (Abb. 27), vielfach waren aber auch schon die Glomeruli unvollkommen injiziert, so daß nur die ersten Verzweigungen des Vas afferens den Inhalt krallenförmig umfaßten (Abb. 24). Beim Vergleich des pathologisch-anatomischen mit dem klinischen Befund

stellte sich heraus, daß es sich um Schwellnieren (große weiße oder bunte Nieren) handelte, die mit starker Harnverminderung und teilweise hoher Eiweißausscheidung einhergingen. Die ödematöse Anschwellung des Organs führt zweifellos zu außerordentlichen Kreislaufschwierigkeiten, die in dem erhaltenen Gefäßbild den besten Ausdruck finden. Damit sind auch die klinischen Symptome der Harnverminderung und Verwässerung des Organismus restlos erklärt, selbst wenn wir annehmen, daß im Leben die Durchgängigkeit der Gefäße noch eine bessere war.

Schließlich muß ich auf gewisse Veränderungen der Aa. interlobulares und Vasa afferentia hinweisen, die mir nicht ganz ohne Bedeutung zu sein scheinen.



Abb. 89. Übersichtsbild einer subakuten Nephritis (Schwellniere), bei der nur eine ganz unvollkommene Injektion möglich ist. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 29fach.

Im Gegensatz zum Normalen ist an diesen Arterien eine leicht unebene und höckrige Kontur entstanden, die bei den älteren Kranken am deutlichsten ausgeprägt war. Es hat den Anschein, daß gerade der Gefäßapparat älterer Menschen auf eine Nephritis in stärkerem Maße mit solchen Veränderungen oder Abnützungserscheinungen reagiert. Dazu kommt dann noch eine vermehrte Schlängelung der Vasa afferentia, die ja auch normalerweise schon bisweilen vorkommt. Es zeigt sich hier wie auch später vielfältig, daß an den kleinsten Arterien die Schlängelung am frühesten eintritt. Natürlich sind das nur beginnende und geringfügige Veränderungen, die in keinem Verhältnis zu dem stehen, was wir nachher bei den Schrumpfnieren sehen werden. Immerhin ist festzustellen, daß das Innenrelief der Arterien wohl als Folge endarteriitischer Prozesse verändert ist, die normale glatte Kontur da und dort in eine unebene, leicht höckerige Kontur übergeht und eine mehr oder weniger ausgeprägte Schlängelung der Arteriolen zur Beobachtung gelangt.

Wenn wir die von uns erhobenen Befunde bei der Nephritis überblicken, so finden wir in dem gewonnenen Gefäßbild der schlecht injizierten Schwell-

nieren mit ihrer hochgradigen Störung im Blutumlauf ein befriedigendes Substrat für die klinischen Erscheinungen dieser Krankheit, die ja zum Tode geführt hat. Dabei bleibt allerdings offen, ob der primäre Prozeß als eine Capillaritis im Glomerulus aufzufassen ist, wie vielfach die Pathologen annehmen (FAHR) oder ob es sich hier um die Folgen einer allgemeinen, funktionellen, spastischen Gefäßerkrankung (spastische Ischämie) handelt, was von VOLHARD vertreten wird. In denjenigen Fällen aber, wo eine geradezu vorbildliche Injektion gelingt, begegnen wir in der Erklärung Schwierigkeiten, wenn wir nicht spastische Gefäßkontraktionen zugeben wollen. Auch die klinischen Erscheinungen der Oligurie oder Anurie, die Blässe dieser Kranken und der oft überraschende Erfolg einer Hunger- und Durstkur drängen in diese Richtung. Unter Hinweis auf den histologischen Befund der relativen Blutleere und Weite der Glomerulusschlingen erklärt VOLHARD, daß durch Gefäßzusammenziehung zwar der Eintritt der roten Blutkörper, nicht aber des Serums verhindert wird. Er könnte dafür, trotz des Widerspruches von RICKER, die schönen Beobachtungen von JACOBJ ins Feld führen, der zeigte, wie bei langsamem Eintritt der Arteriolenverengerung sich die roten Blutkörper vor der Kontraktionsstelle anstauten, während der noch hindurchtretende Serumstrom aus den dahinterliegenden Capillaren die roten Blutkörper herausspülte. Bei diesem Versuch, der mit schwacher Adrenalinlösung ausgeführt wurde, füllten sich die hinter dem Spasmus liegenden weiten Capillaren allmählich vollkommen mit Serum. Jedenfalls müßten wir, auch in Auswirkung der RICKERschen Anschauungen, wenigstens für die Niere solche Gefäßspasmen fordern. Mit funktionellen spastischen Zuständen wird also auf alle Fälle zu rechnen sein, wenn wir auch mit unserer Methode im Bereich der ganzen terminalen Strombahn von einer Gefäßverengerung nichts nachweisen können. Über die mögliche Dauer und Auswirkung solcher Spasmen kann man allerdings seine Zweifel haben. Man wird sich aber dabei vor Augen halten müssen, daß beim Übergang in die chronische Nephritis am Ende des Krankheitsverlaufes der blasse Hochdruck (VOLHARD) steht, für den ich an den verschiedensten Organen des Körpers eine organisch gewordene allgemeine Gefäßverengerung im terminalen Abschnitt habe nachweisen können.

Wenn nun die Nierenentzündung nicht ausheilt, sondern in ein chronisches Stadium übergeht, so erleben wir eine gewaltige Umwandlung des gesamten Gefäßsystems, die in der sekundären Schrumpfniere ihren stärksten Ausdruck findet.

2. Chronische Nephritis und sekundäre Schrumpfniere.

Schon bei der subakuten Nephritis beginnen sich diese Veränderungen anzubahnen, die je nach der Dauer der Erkrankung und der Schnelligkeit ihres Ablaufes immer stärkere Ausmaße annehmen. Im folgenden berichte ich nun über das Ergebnis meiner Gefäßforschung bei 11 Fällen von chronischer Nephritis und sekundärer Schrumpfniere, die sämtliche an Retentionsurämie zugrunde gegangen sind. Da sich diese Endzustände aus der akuten Glomerulonephritis herleiten, so verstehen wir die Veränderungen am Gefäßsystem am besten, wenn wir die diffuse Erkrankung der Glomeruli in den Mittelpunkt stellen. Sie ist für den Kreislauf von entscheidender Bedeutung, gleichgültig ob wir sie als primäre Capillaritis oder als Folge einer spastischen Ischämie und Asphyxie betrachten wollen. Zur allgemeinen Orientierung über die hier eintretenden

Gefäßveränderungen gebe ich zunächst einige Übersichtsbilder wieder (Abb. 90 und 91). Das hervorstechendste Merkmal der entzündlichen Nierenerkrankungen in fortgeschrittenem Stadium ist die extreme Verarmung an injizierbaren



Abb. 90. Übersichtsbild einer sekundären Schrumpfniere. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 10fach.



Abb. 91. Übersichtsbild einer sekundären Schrumpfniere. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 10fach.

Glomeruli. Die besonders an die Glomeruluserkrankung gebundene Komponente kommt darin aufs deutlichste zum Ausdruck. Mehr wie bei jedem anderen Nierenleiden führt diese Glomeruluserkrankung durch Quellung und Verbackensein der Schlingen, Halbmondbildung und Kapselverdickung zu einem radikalen

Gefäßverschluß und völliger Verödung dieser wichtigsten Nierenelemente (Abb. 92). Als charakteristischen Ausdruck dieses Vorganges sehen wir öfters den noch gut injizierten Stumpf eines Vas afferens zu einem toten Glomerulus führen. Nur ganz selten zeigt uns ein injizierter Glomerulus an, daß er dem allgemeinen Erkrankungsprozeß entgangen oder noch nicht von ihm ergriffen

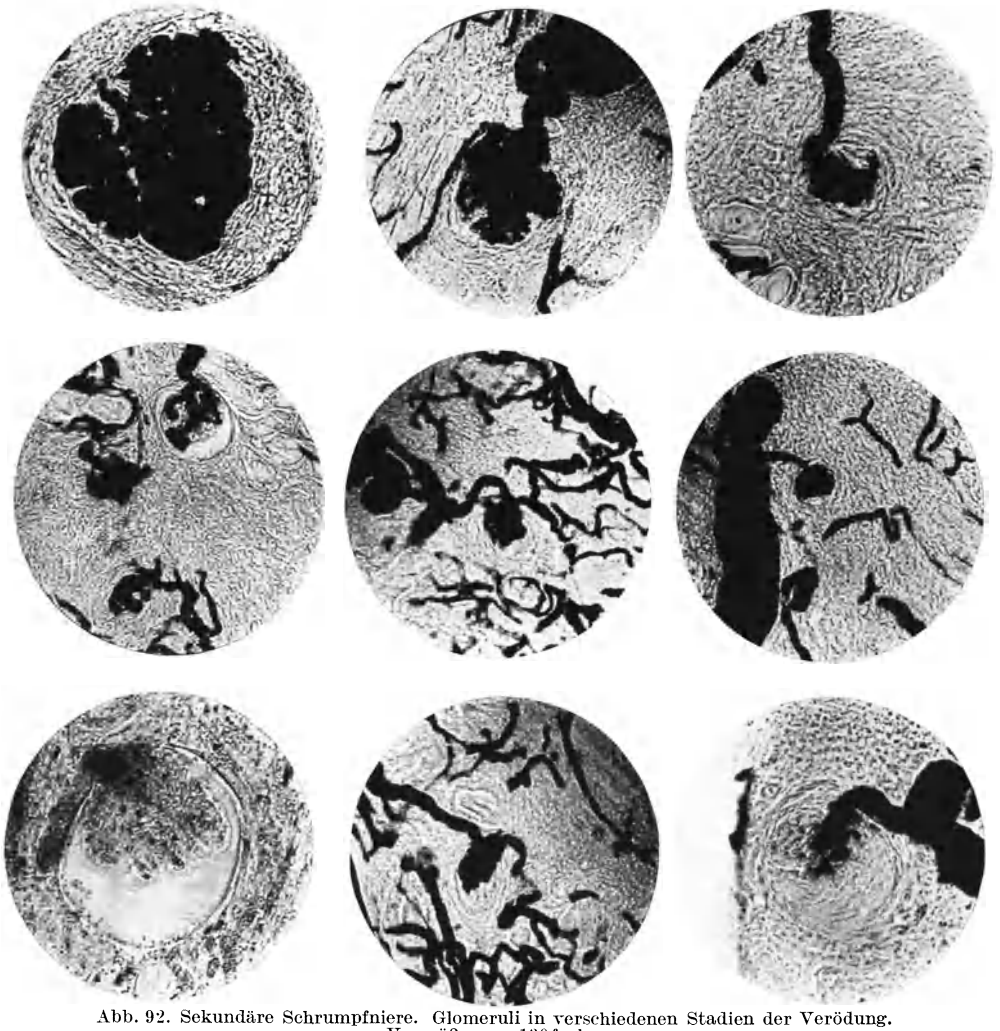


Abb. 92. Sekundäre Schrumpfniere. Glomeruli in verschiedenen Stadien der Verödung. Vergrößerung 130fach.

ist. Einzelne unter ihnen machen den aussichtlsosen Versuch, durch kompensatorische Hypertrophie den Ausfall der anderen zu decken (Riesenglomeruli bis 375 μ). Die Behinderung und Blockierung des Kreislaufs im Glomerulus muß sich für die dahinter liegenden Gefäßabschnitte in deletärer Weise auswirken, aber auch die vorgeschalteten Gefäße in bestimmter Weise in Mitleidenschaft ziehen. Der durch die Aa. interlobulares und Vas afferentia herangeführte Blutstrom wird pulsatorisch gegen die Gefäßverschlüsse anprallen und die zuführenden Gefäße schädigen. Da mit der Schrumpfung des Organs sich der Weg

dieser Gefäße wesentlich verkürzt, so verstehen wir auch, daß eine mehr oder weniger ausgeprägte kurzwellige Schlängelung derselben eintreten muß. Je schneller sich dieser Schrumpfungsprozeß vollzieht und je weniger sich die Gefäße demselben anpassen können, um so krasser wird diese Schlängelung in Erscheinung treten. In geradezu phantastischer Weise zeigt uns das die Abb. 93, die von der Niere einer 22jährigen Kranken stammt, die unmittelbar aus dem akuten Stadium der Glomerulonephritis in das Endstadium der sekundären Schrumpfniere überging und im Verlaufe von etwa 3 Monaten ihrem Nierenleiden erlag. Durch



Abb. 93. Übersichtsbild einer sekundären Schrumpfniere mit hochgradigster korkzieherartiger Verkürzungsschlängelung. Fast keine Glomeruli mehr! Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.

die hochgradig verschmälerte Rinde ziehen zahlreiche, enorm geschlängelte Aa. interlobulares, die bei genauer Betrachtung neben ihrer Schlängelung noch eine Drehung um die eigene Achse erkennen lassen. Auf diese Weise kommt es zu einem schraubenförmigen oder korkzieherartigen Verlauf. In diesem extremen Fall weisen sogar die größeren Arterien — Aa. arciformes und interlobares — die sonst von diesem Prozeß verschont bleiben, solche Schlängelungen auf. Wenn auch die Veränderungen der Aa. interlobulares nicht immer so hochgradig sind, wie gerade in dieser Niere, so bewegen sie sich doch bei meinen sämtlichen Fällen auf der folgenden einheitlichen Linie: Der gleichmäßige Aufbau in der normalen Niere ist vollkommen zerstört und die Zahl der Aa. interlobulares außerordentlich verringert. Nur da und dort sehen wir die Säule eines kurzwellig geschlängelten Gefäßes, das sich durch die hochgradig geschrumpfte, höckrig begrenzte Rinde hindurchwindet (Abb. 94). Durch die eingetretenen Narbenbildungen kommt es oft auch zu starken Knickungen und Verzerrungen des ganzen Gefäßbaums nach allen Richtungen des Raums, so daß solche Interlobulararterien den knorrigen Ästen eines alten Eichbaumes vergleichbar sind. Manchmal schlängelt sich das Gefäß parallel zur Oberfläche oder nimmt gar vorübergehend einen rückläufigen Verlauf. Recht charakteristisch ist die korkzieherartige oder schraubenförmige

Schlängelung der Gefäße, die nach der Oberfläche zu am stärksten ausgeprägt ist. Leider sind wir nicht in der Lage, den wundervollen räumlichen Eindruck binokularer Betrachtung in unseren Bildern wiederzugeben, der hier unerläßlich wäre. Bei der relativen anatomischen Intaktheit dieser Arterien — der Krankheitsprozeß greift ja nicht hier an und es handelt sich meist um jüngere Menschen — ist diese hochgradige korkzieherartige Schlängelung dem Gefäß in erster Linie durch die starke Rindenschrumpfung aufgezwungen (Verkürzungsschlängelung). Wenn ich eine Vorstellung von dem Ausmaß dieser Veränderungen geben wollte, so müßte ich fast sagen, daß eine A. brachialis sich schraubenförmig um den ganzen Arm windet. Der eigentümliche korkzieherartige Verlauf stellt diejenige Form dar, die bei der aufgezwungenen Verkürzung der Durchströmung den geringsten Widerstand bietet. Auch braucht die eigentliche Bahnlänge des Gefäßes auf diese Weise nicht wesentlich gekürzt zu werden. Wir dürfen annehmen, daß diese Drillung die natürliche Reaktion der intakten Arterie auf den Vorgang der Rindenschrumpfung darstellt. Sobald aber das Gefäß infolge von Wandschwäche, Wandverdickung oder Starre diese Anpassungsfähigkeit verloren hat, bleibt eine solche Gestaltung aus. Außer der Schlängelung ist durchweg auch eine beträchtliche Verengerung der Interlobulararterien zu beobachten. Stellenweise treffen wir allerdings auch dickere Gefäße, die für viele ausgefallene die Rindendurchblutung zu übernehmen suchen. Im ganzen bleiben aber auch sie hinter der Stärke der normalen Interlobulararterien zurück und der außerordentlich schroffe Kontrast zwischen diesen kümmerlichen Stümpfen und den weiten Arterien der Grenzschicht springt oft besonders in die Augen. Wenn diese Kaliberverringerung sich im Wipfelbereich auffallend bemerkbar macht, so muß man, ähnlich wie bei der genuinen Schrumpfniere daran denken, daß sich die Folgen ischämischer Ernährungsstörung einstellen können. An einzelnen Arterien sehen wir unebene, höckrige Konturen und Querrillung, die Abnützungserscheinungen andeuten; sie sind teils ateriosklerotischer Natur, teils durch Längs- oder Ringsüberdehnung entstanden. Im selben Sinne sprechen auch die kehlförmigen Verengerungen am Abgang der Interlobularis und ihrer Äste, auf die wir, zusammen mit den übrigen Veränderungen, im Abschnitt über die Hypertonie ausführlich eingehen werden. Im ganzen muß man sagen, daß die eigentlichen Abnützungserscheinungen sich bei weitem nicht so vordrängen wie bei der gewöhnlichen Hypertension, obwohl doch auch hier eine starke Hochdruckbelastung vorliegt.



Abb. 94. Sekundäre Schrumpfniere. Korkzieherartige Verkürzungsschlängelung. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 40fach.

Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß es sich meist um jüngere Menschen handelt und die Krankheitsdauer gegenüber der Hypertension verhältnismäßig kurz ist.

Ähnliche Veränderungen wie an den Interlobulararterien spielen sich auch an den Vasa afferentia ab, nur daß dort die typische korkzieherartige Schlängelung und Verkürzung eher noch stärker und frühzeitiger in Erscheinung tritt (Abb. 95 und 128a). Das Kaliber dieser Arteriolen ist recht verschieden, vorwiegend treffen wir ziemlich normale oder sogar weite, manchmal aber auch recht enge Vasa afferentia.

Folgender eigenartiger Befund ist noch besonders hervorzuheben. Während ich im normalen Teil, unter weitgehender Ablehnung der ELZE-DEHOFFschen

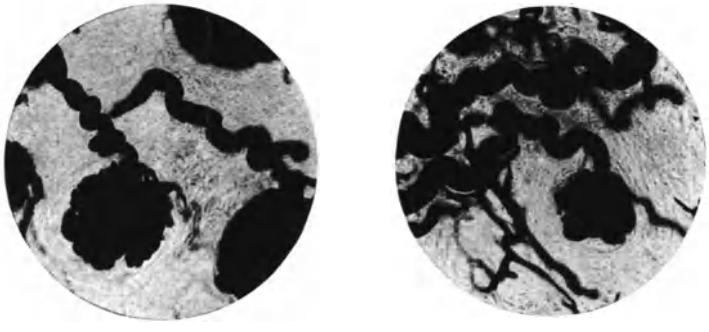


Abb. 95. Sekundäre Schrumpfniere. Korkzieherartige Verkürzungsschlängelung der Vasa afferentia. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 86fach.

Kollateralen in der Rinde darauf hingewiesen habe, daß die Zahl der glomerulusfreien Gefäße außerordentlich spärlich ist, kommen hier bei der Schrumpfniere zahlreiche, scheinbar „freie" Äste zur Beobachtung. Das hängt einerseits damit zusammen, daß der übliche Weg durch die Glomeruli verlegt ist und somit die wirklich vorhandenen freien Äste sich erweitern und stärker hervortreten. In anderen Fällen ist durch den verödeten Glomerulus ein Weg gebahnt worden, so daß man die früheren Verhältnisse kaum mehr erkennen kann und das nun entstandene Gefäß für ein glomerulusfreies Gefäß anzusprechen geneigt ist. Das ist besonders der Fall, wenn sich die eine Verbindung zwischen Vas afferens und efferens herstellende Capillarschlinge aus dem Kapselraum etwas zurückzieht, so daß der Narbenrest des Glomerulus nur noch an das „freie" Gefäß angeschmiegt ist. Wie sich der Vorgang der Schlingenverödung sonst abspielen kann, davon mag uns auch das Sammelbild (Abb. 103) eine gute Vorstellung geben. In früherer Zeit hat schon R. THOMA ähnliche Beobachtungen über die Entstehung solcher „freier" Äste gemacht, deren auffallende Vermehrung bei der Schrumpfniere uns auf diese Weise verständlich wird.

Das durch die Glomeruluserkrankung bedingte Versiegen des Blutstroms muß sich vor allem auf das von ihm abhängige Capillarsystem unheilvoll auswirken. Da zu der chronisch-ischämischen Ernährungsstörung noch Reparations- und Kompensationsvorgänge sich hinzugesellen und außerdem bindegewebige Vernarbung eintritt, so erfährt dieses Capillarsystem eine grundlegende Umwandlung. Das entstandene Bild (Abb. 123) möchte ich folgendermaßen schildern: Das sinnvoll aufgebaute Capillarsystem, das sich bei der normalen Niere als ein ziemlich regelmäßiges 4—6eckiges Maschennetz um die Harnkanälchen legt,

ist vollkommen zerstört und in ein Chaos verwandelt. Von dem langgestreckten Netz der Markstrahlen ist kaum noch etwas übrig geblieben, nur an wenigen Stellen finden sich verschmälerte und verunstaltete Reste. Die ganz dünnen, splitterförmigen Capillarschlingen, die oft spitzwinklig ineinander übergehen, liegen wirr durcheinander. An manchen Stellen bilden sie richtige Knäuel wirr durcheinanderlaufender Fädchen. Vielfach finden wir auch eine hochgradige Gefäßverarmung, die wir nicht nur auf schlechte Injektion zurückführen möchten.

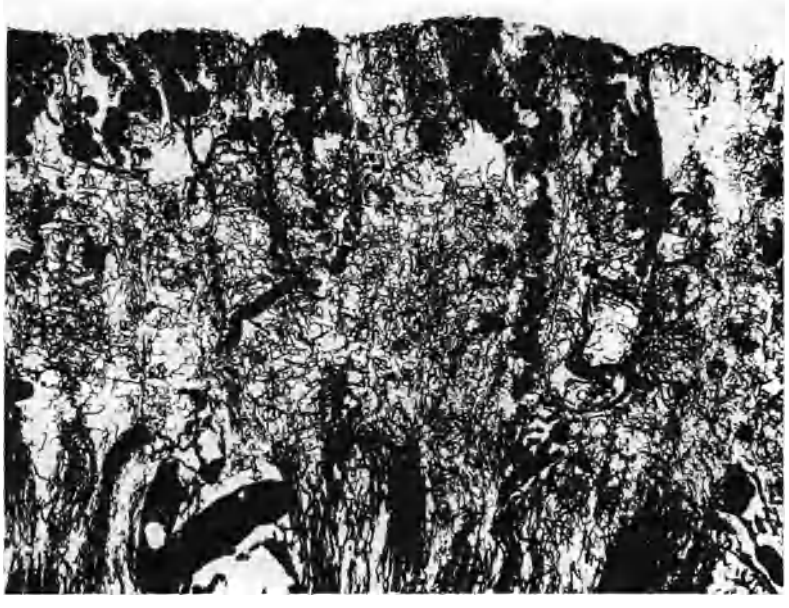


Abb. 96. Außerordentlich dünnes aber dichtes Capillarsystem der sekundären Schrumpfniere. Farbstoffextravasate in Kapselräumen und Harnkanälchen. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 10fach.

Durch zugespitzte, blind endigende Capillarschlingen wird überall die Verbindung unterbrochen und dem (ernährenden) Blutstrom der Weg verlegt. In anderen Fällen ist ein völlig umgewandeltes, extrem dünnes aber dichtes Capillarsystem entstanden, so daß das ganze Bild von ihm beherrscht wird und die sonstige Gefäßstruktur fast völlig darin untergeht (Abb. 96). Man hat hier den Eindruck, daß es sich größtenteils um ein neu entstandenes Capillarnetz handelt, welches das Narbengewebe versorgt. Das nächste hervorstechendste Merkmal ist die außerordentliche Verengerung des gesamten Capillarsystems. Nur an wenigen Stellen findet man Nester mit dickeren Schlingen als Ausdruck einer kompensatorischen Erweiterung oder als Anpassungsvorgang an die veränderten Zirkulationsbedingungen. In den früheren Stadien des Nierenleidens, wenn die Schrumpfung noch nicht so weit fortgeschritten ist, findet man auch erhaltene Inseln eines normalen Capillaraufbaues. *Der Gesamteindruck eines wirr durcheinanderlaufenden hochgradig verengten Capillarsystems wird aber nirgends fehlen.*

Angesichts dieser hochgradigen Veränderungen im Bereich des Capillarsystems kann es nicht ausbleiben, daß auch die von ihm versorgten Harnkanälchen schwer in Mitleidenschaft gezogen werden. Sie interessieren mich

nur insofern, als sie in unmittelbarem Zusammenhang mit dem erkrankten Gefäßsystem stehen. So kommt es hier, ähnlich wie bei der akuten Glomerulonephritis, häufig zu einer Injektion des Kapselraumes und der zugehörigen Harnkanälchen mit Farbflüssigkeit, die wir als Ausdruck leichter Lädierbarkeit und vermehrter Durchlässigkeit der Gefäßwand anzusprechen haben (Abb. 96 bis 98). Die Harnkanälchen sind teils enorm erweitert, teils kollabiert und



Abb. 97. Nephron. Von dem restierenden Wipfelglomerulus einer A. interlobularis (links) erfolgte ein Farbstoffextravasat in den gewundenen und gestreckten Anteil (rechts) seines zugehörigen Harnkanälchens. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.



Abb. 98. Hochgradige Schlängelung eines „gestreckten" Harnkanälchens bei sekundärer Schrumpfniere. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 40fach.

atrophiert. In ihrem „gestreckten" Anteil sind sie infolge der Rindenschrumpfung ebenfalls stark geschlängelt und durch Narbenzug sind direkte Abknickungen möglich (Abb. 98); es ist deshalb damit zu rechnen, daß es zu Abflußbehinderung (Zylinder!) und Drucksteigerung kommt, so daß die Kanälchen übermäßig gedehnt werden. Für die Erweiterung der Harnkanälchen und ihren Epithelschwund dürfte dieser Umstand entschieden auch von Bedeutung sein, obwohl man zuerst an einen kompensatorischen Vorgang denkt. Die veränderten Bedingungen können sich auch auf die MALPIGHIschen Körper selbst auswirken und dort zur Erweiterung des Kapselraumes führen und den Kollaps des Glomerulus befördern (Abb. 99). Nach meinen Beobachtungen erfolgen die Farbstoffextravasate mit Vorliebe in diese *erweiterten* Harnkanälchen.

Die hochgradige Behinderung des Kreislaufs in der Rinde schafft auch im Marklager veränderte Bedingungen und führt dort zu einem ausgedehnten Kollateralkreislauf. Demgegenüber bilden sich über die Kapsel kaum kollaterale

Anastomosen aus, weil infolge großer Kreislaufschwierigkeiten und allgemeiner Rarefizierung ohnehin zu wenig Blut die Rinde durchströmt und somit nach dieser Richtung keine Entlastung benötigt wird. Aus demselben Grunde begegnen wir auch kaum einmal *stärkeren* blutgefüllten oder injizierten Venen, wie etwa später bei dem roten Hochdruck.

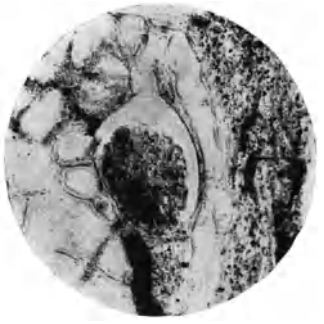


Abb. 99. Erweiterter Kapselraum mit ganz weitem Eingang in das ebenfalls erweiterte Harnkanälchen. Teilweiser Glomeruluskollaps. Schnittdicke 60 μ, Vergrößerung 75fach.

Der erwähnte Kollateralkreislauf im Marklager entwickelt sich über die geraden Markgefäße und das verbindende capillare Netzwerk in der Grenzschicht. Die dichte Injektion dieser Gefäße gibt uns davon den besten Eindruck. Dadurch wird die sonst scharfe Trennung zwischen Rinde und Mark aufgehoben und der Übergang verschwommen (Abb. 96). Angesichts der enormen Dezimierung der Glomeruli erscheint der Gedanke von BUHL (1878) und ZIEGLER (1879) nicht abwegig, daß die außerordentlich stark entwickelten Markgefäße in solchen Fällen mit der Harnbildung etwas zu tun haben. Ich glaube der Kernpunkt ist noch besser getroffen, wenn wir sagen, die außergewöhnlich gute capillare Versorgung der zwischen den Markgefäßbüscheln verlaufenden Harnkanälchen ermöglicht eine genügende Harnbildung, die doch unmöglich von den wenigen übrig gebliebenen Glomeruli geleistet werden kann. Bezeichnenderweise habe ich im normalen Teil zur Demonstration der dortigen Verhältnisse auf Schrumpfnieren zurückgreifen müssen. Im Gegensatz zur normalen Niere beobachten wir dann eine große Anzahl von freien Markgefäßen, die einerseits den Art. rectae verae entsprechen und andererseits durch solche Art. rectae *spuriae* vorgetäuscht werden, deren Glomeruli verödet sind (Abb. 100). Auch hier sehen wir, wie durch restierende Schlingen des verödeten Glomerulus ein Kurzschluß zwischen



Abb. 100. Zahlreiche freie Markgefäße bei sekundärer Schrumpfniere. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 20fach.

dem Vas afferens und efferens hergestellt wird, so daß ein „freies" Markgefäß entsteht. Freie Gefäße sind in der Pyramide weit häufiger wie in der Rinde und können in solchen Fällen sogar den größeren Prozentsatz sämtlicher Markgefäße ausmachen (s. S. 335—342). Die Schrumpfung des Organs bleibt auch für die Markgefäße nicht ohne Auswirkung. Sie zeigen höckrige Konturen und der an sich wellige Verlauf geht bei vielen Büschelgefäßen in einen extremen Zickzackverlauf über, der nach der Papille zu sich wieder mehr ausgleicht.

Es ist hier der Ort, auf den schon mehrfach gebrauchten Begriff *des blassen Hochdrucks* (VOLHARD) etwas näher einzugehen, da gerade die sekundäre Schrumpfniere diesen Typus am ausgeprägtesten vertritt. Die ursprünglich reine Adspektsdiagnose wurde durch die Untersuchungen der O. MÜLLERschen Schule auf einen festen Grund gestellt und der Nachweis erbracht, daß es sich hier um eine Gefäßveränderung universellen Charakters handelt. Die Verengerung im peripher sten Gefäßabschnitt wurde zuerst nachgewiesen durch capillarmikroskopische Beobachtungen an der Körperoberfläche und den zugänglichen Schleimhäuten. Durch eigene Untersuchungen mit Hilfe des SPALTEHOLZschen Verfahrens ist dann der Nachweis einer starken Gefäßverengerung nicht nur an der Körperoberfläche, sondern auch an verschiedenen Organen des Körpers (Niere, Leber, Pankreas, Lungen, Magenserosa usw.) erbracht und so der Begriff des blassen Hochdrucks vertieft worden (s. O. MÜLLER und PARRISIUS). In Übereinstimmung damit stehen dann auch die Befunde von SCHEERER und ERNST am Augenhintergrund, von MAYER-LIST an der Blase, die er mit seinem Cystomikroskop erhoben hat. Zuletzt hat dann mein Mitarbeiter GEBHARDT, unterstützt durch die Doktordissertation von H. SCHÜLE, in einer größeren Untersuchungsreihe erneut auf die einwandfreie Verengerung der kleineren Lebergefäße bei Schrumpfnieren hingewiesen und damit den Beweis erbracht, daß auch der venöse Gefäßapparat an diesem Prozeß teilnimmt. Während VOLHARD, nicht ohne Grund, schon die akute Nephritis dem blassen Hochdrucktypus zurechnet, habe ich dort am toten Organ mit meinem Vorgehen keinen entsprechenden Befund erheben können. Ebensowenig hat GEBHARDT an der Leber von Nephritiskranken eine Gefäßverengerung festgestellt. Es ist anzunehmen, daß hier die relativ kurze Krankheitsdauer daran schuld ist, doch dürfen wir bei Bewertung der verschiedenen Momente als Ursache der nephritischen Blässe auch nicht die Verwässerung des Blutes und der Gewebe ganz außer acht lassen. Da das anatomische Substrat fehlt und trotzdem gewichtige Gründe für eine Gefäßzusammenziehung sprechen, so müssen wir annehmen, daß es sich bei der akuten Nephritis um einen funktionellen Zustand handelt, der sich nach dem Tode dem Nachweis entzieht. Erst mit dem Übergang in die chronische Nephritis und sekundäre Schrumpfniere entsteht das reine Bild und es kommt zu einer organischen Fixierung der allgemeinen Gefäßverengerung, die dann jederzeit und an allen Organen nachweisbar ist. Die später erfolgende Gegenüberstellung mit dem roten Hochdruck wird uns die grundsätzliche Verschiedenheit des wirksamen Mechanismus vor Augen führen; soviel kann aber jetzt schon gesagt werden, daß uns die gleichartige und universelle Wirkung beim blassen Hochdruck nur verständlich wird, wenn wir mit der VOLHARDschen Schule annehmen, daß hier vasoaktive Stoffe im Blute kreisen, die zu dieser allgemeinen Gefäßzusammenziehung führen (HÜLSE und vor allem BOHN).

Sekundäre Schrumpfniere vom vasculären Typus (Raynaud der Niere).

Die Deutung dieser Form hat mir zunächst einige Schwierigkeiten bereitet, denn angesichts der klinischen und histologischen Diagnose einer sekundären Schrumpfniere hatte ich bei der Aufarbeitung etwa ein Bild erwartet, wie ich es soeben aufgezeichnet habe. Während dort die Glomeruluserkrankung den peripheren Kreislauf blockierte und als wichtigstes Kennzeichen die extreme Verarmung an injizierbaren Glomeruli galt, war hier gleichfalls der Tod an echter

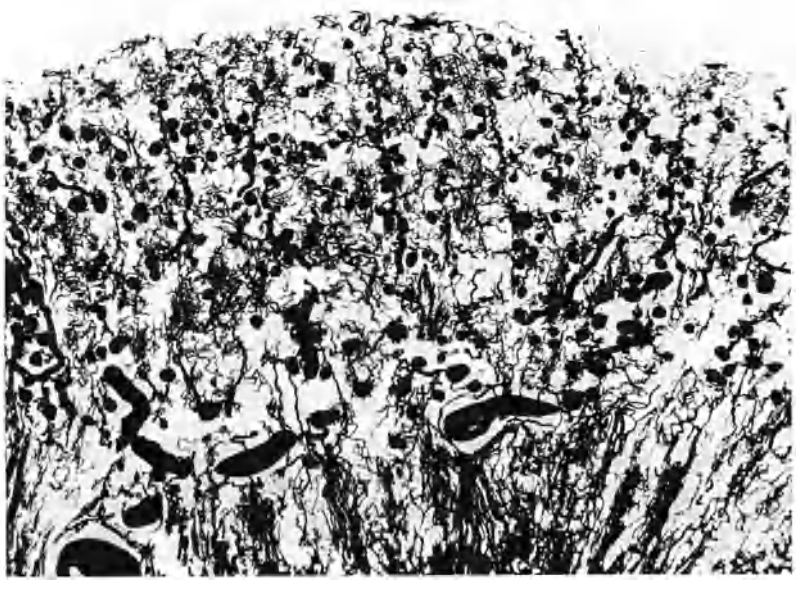


Abb. 101. Übersichtsbild der sekundären Schrumpfniere vom vasculären Typus. Schnittdicke 300 μ. Vergrößerung 10fach.

Retentionsurämie eingetreten, obwohl noch viele injizierbare Glomeruli vorhanden waren (Abb. 101). Mir kamen daher Zweifel, ob es sich nicht um eine maligne Sklerose handle, denn die Anamnese war stumm und enthielt nichts von einer überstandenen akuten Glomerulonephritis, auch wurde bei verschiedenen Untersuchungen im vorhergehenden Jahr trotz bestehenden Hochdrucks kein sicherer Eiweißbefund im Urin erhoben. Bei näherer Betrachtung war aber auch der Abstand zur genuinen Schrumpfniere entschieden zu weit.

Mit der Schilderung des erhobenen Gefäßbefundes möchte ich unter Hervorhebung der charakteristischen Unterscheidungsmerkmale gleichzeitig auf die Differentialdiagnose eingehen. Die Aa. interlobulares und Vasa afferentia zeigen eine gewisse Verengerung, vor allem aber das ganze Capillarsystem, so daß in dieser Hinsicht Übereinstimmung mit der gewöhnlichen sekundären Schrumpfniere besteht und der Typus des blassen Hochdrucks vorliegt. Ganz wie dort sind auch die Arteriolen in charakteristischer Weise korkzieherartig geschlängelt und dokumentieren damit ihre relative Intaktheit und Anpassungsfähigkeit an den Vorgang der Rindenschrumpfung (Abb. 102). Sie stehen so in schroffem Gegensatz zu den extrem verengten, wenig geschlängelten und ziemlich starren Arteriolen der genuinen Schrumpfniere, die von der Wipfeldürre befallen sind

(Abb. 104—108 und 111). In das bisher gewonnene Bild von der sekundären Schrumpfniere paßt dann aber keineswegs die außerordentlich große Zahl injizierter Glomeruli, auf die ich bereits hingewiesen habe. Auch gewinnt man auf Grund meiner Präparate absolut nicht den Eindruck, daß es sich um eine diffuse Erkrankung sämtlicher Glomeruli handelt, wie wir das für die entzündlichen Formen fordern müssen. Statt dessen sehen wir wie in fast systematischer Weise die Glomeruli des Gefäßbaumes von oben her absterben, offenbar ohne daß sie selbst erkrankt wären (Abb. 102). Histologisch fand sich im wesentlichen nur eine Hyalinisierung der Glomeruli. Es ist wohl auch kein Zufall, daß wir hier keine Farbstoffextravasate bekommen haben, wie uns das für die entzündlichen Nierenerkrankungen pathognomonisch war. Dieses elektive Befallensein spricht dafür, daß die Glomeruli nicht der Mittel- und Ausgangspunkt, sondern nur das Opfer dieser Erkrankung sein können. Ohne Zweifel werden in erster Linie und am stärksten die an den feinen Wipfelarterien hängenden Knäuel von dem Schrumpfungsprozeß befallen, das schließt aber natürlich nicht aus, daß auch die tiefer gelegenen davon ergriffen werden. Während vorzugsweise die Wipfelglomeruli langsam schwinden — ihr Durchmesser geht auf 80 μ und weniger zurück —, bleiben einige tiefer gelegene Glomeruli relativ intakt oder können sogar kompensatorisch hypertrophieren



Abb. 102. Interlobularisbaum einer sekundären Schrumpfniere vom vasculären Typus, bei dem die Glomeruli vom Wipfel her absterben („Raynaud der Niere"). Einige Pfeile zeigen auf fast vollkommen abgestorbene Glomeruli, vgl. hierzu Abb. 103. Korkzieherartige Verkürzungsschlängelung. Schnittdicke 300 μ, Vergrößerung 35fach.

(Riesenglomeruli bis zu 375 μ). Auf die kugelförmige Gestalt der Knäuel bezogen, bedeutet das etwa den 50—100—150fachen Inhalt gegenüber den verkümmerten Formen. Wenn jemand auf den Gedanken kommen sollte, daß dieses Verhalten etwa mit der Injektion zusammenhängt, so könnte ich ihm dasselbe auch an uninjizierten und nur mit Blut gefüllten Interlobularisbäumen derselben Nieren zeigen. Auch dem Einwand, daß es sich hier um die üblichen physiologischen Größenunterschiede zwischen Grenzzone und

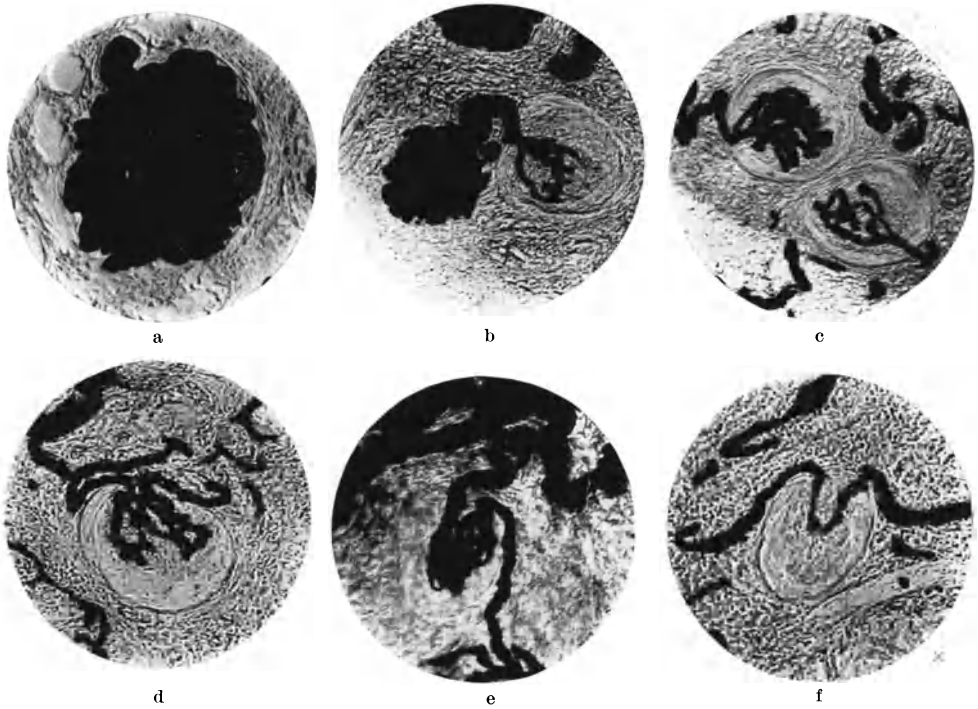


Abb. 103a—f. Absterbende Glomeruli der sekundären Schrumpfniere vom vasculären Typus. × Hier bleibt nur noch eine einzige durchgängige Schlinge vom ganzen Gefäßknäuel übrig. Vergrößerung 130fach.

Peripherie handle, brauche ich wohl angesichts der Bilder und meiner Ausführungen im normalen Teil nicht entgegenzutreten.

Im übrigen können wir den ganzen Prozeß langsamen Absterbens in schönster Weise an den im Wipfelbereich liegenden Nierenkörpern verfolgen (Abb. 103). Die Glomeruli werden immer kleiner und kleiner, ihre feinen injizierbaren Capillarschlingen immer geringer an Zahl, bis schließlich in den extremen Fällen nur noch eine einzige durchgängige Schlinge vom ganzen Gefäßknäuel übrig bleibt (Abb. 103×). So setzen sich die Glomeruli — Schlinge für Schlinge abbauend — in zähem Kampfe zur Wehr, bis sie endlich zugrunde gehen. Demgegenüber können wir bei der genuinen Schrumpfniere (s. S. 381) den Verödungsprozeß niemals so bis zu Ende verfolgen, weil schon vorher die Vasa afferentia blockiert werden (vgl. Abb. 103 mit 110). Alle Symptome deuten zwingend darauf hin, daß es sich hier um den schleichenden Prozeß einer chronischen Ernährungsstörung handelt, der durch spastische Gefäßkontraktionen verursacht wird. Nur eine spastische Ischämie erklärt uns, daß die offenbar

gesunden Glomeruli am Gefäßbaum von oben her absterben. Es ist aber eine ganz andere Art von Wipfeldürre wie bei der genuinen Schrumpfniere, denn die Arteriolen bleiben elastisch und anpassungsfähig (korkzieherartige Verkürzungsschlängelung!), während dort die immer enger werdenden, starren Äste allmählich zuwachsen und verkümmern. Hier sterben nur die Früchte ab, dort verdorrt das ganze Geäst. Nach meinen charakteristischen Bildern kann sich der Vorgang des Absterbens nur so abspielen, *daß die Glomeruli durch Gefäßspasmen langsam abgewürgt werden*. Das langsame Abwürgen findet wohl darin seine Erklärung, daß Gefäßspasmen immer wieder auch nachlassen und einem stärkeren Zustrom des Blutes den Weg wieder freigeben (RICKER, TANNENBERG und FISCHER-WASELS). Nur bei Annahme einer funktionellen, angiospastischen Ischämie scheint mir verständlich, daß der 53jährige Kranke, von dem diese Bilder stammen, trotz einer relativ reichen Zahl injizierbarer Glomeruli — zuletzt in schnellem Verlauf — an Retentionsurämie zugrunde ging. (Autoptisch: Beide Nieren stark verkleinert, je 80 bzw. 85 g schwer, die fibröse Kapsel nur mit Substanzverlust abziehbar, die Rinde deutlich verschmälert. Professor DIETRICH.) Die so wichtigen Nierenelemente werden durch häufigen oder langdauernden Gefäßkrampf vom Kreislauf abgeschlossen, damit außer Funktion gesetzt und in ihrem Bau geschädigt, so daß Harnvergiftung eintreten muß. Man hat durchaus den Eindruck, daß mit Beseitigung der Sperre, die Niere wieder weitgehend funktionsfähig würde. — Dieser Fall, den wir als eine Art „Raynaud der Niere" bezeichnen können, ist so recht ein überzeugendes und klassisches Beispiel für die VOLHARDsche Lehre von der angiospastischen Ernährungsstörung und ihren verheerenden Folgen. Ich glaube, hier findet zum erstenmal die Vorstellung lebendigen Ausdruck, daß eine Schrumpfniere durch angiospastische Ernährungsstörung überhaupt entstehen kann. Ohne Zweifel handelt es sich um eine „sekundäre" Schrumpfniere, da aber sowohl nach dem klinischen Verlauf, wie nach dem Gefäßbild eine primäre Glomeruluserkrankung fehlt, so unterscheidet sie sich von der aus der akuten Nierenentzündung hervorgegangenen Form so wesentlich und grundsätzlich (Angriffspunkt, Verhalten der Glomeruli, Anamnese!), daß man auch an eine andersartige Entstehungsweise denken muß. Gegenüber der genuinen Schrumpfniere besteht der Unterschied darin, daß dort eine primäre Arteriolenerkrankung zur Schrumpfung führt, hier eine durch primären Gefäßspasmus bedingte Störung im Blutumlauf. Angesichts der unspezifischen Gefäßveränderungen werden wir bei dieser vasculären Schrumpfniere mehr wie bei jeder anderen „Nierenkrankheit" zu der Annahme gedrängt, daß eine allgemeine spastische Gefäßerkrankung vorliegt, von der gerade die Niere in elektiver und besonders gefährlicher Weise betroffen wird.

3. Genuine Schrumpfniere.

Von den untersuchten 8 Fällen waren 3 an Urämie gestorben, während 5 ohne irgendwelche Zeichen von Niereninsuffizienz an Apoplexie, Kreislaufschwäche und interkurrenten Erkrankungen zugrunde gegangen waren. Aus den verschiedenen Todesursachen können wir schließen, daß das ganze Gefäßsystem in Mitleidenschaft gezogen wird und daß keineswegs immer eine Niereninsuffizienz hier das Ende herbeizuführen pflegt. Das erklärt uns, daß das morphologische Gefäßbild der Niere nicht in allen Fällen restlos befriedigt, zumal wenn wir einen Vergleich mit der sekundären Schrumpfniere ziehen, denn

manchmal sind die Veränderungen nicht sehr stark ausgeprägt oder nur strichweise vorhanden. Unwillkürlich wird man dazu gezwungen, bei dieser, auf



Abb. 104. Übersichtsbild einer genuinen Schrumpfniere, gestorben an Urämie. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.



Abb. 105. Übersichtsbild einer genuinen Schrumpfniere, gestorben an Herzinsuffizienz. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 10fach.

verschiedenen Wegen zum Tode führenden Erkrankung auch funktionelle, d. h. angiospastische Zustände anzunehmen. Das wird um so leichter fallen bei einer Krankheit, die schon klinisch durch zahlreiche Gefäßspasmen in den

verschiedensten Organen sich auszeichnet (Retinitis angiospastica, vorübergehende Erblindungen, flüchtige, apoplektiforme Zustände, Krampfanfälle in den Kranzgefäßen des Herzens usw.). Darauf deutet auch der jahrelange symptomarme Verlauf, der zuletzt in krisenartiger Zuspitzung in relativ wenigen Wochen den urämischen Tod stürmisch herbeiführen kann, während wir andererseits bei plötzlichem Tod an Apoplexie mitunter von der autoptischen Diagnose einer genuinen Schrumpfniere überrascht werden. Diese Entwicklung steht in schroffem Gegensatz zur sekundären Schrumpfniere, wo sich bei der in allen Stadien erkennbaren Nierenerkrankung in langer Anfahrtsrampe erst allmählich die Retentionsurämie herausbildet.



Abb. 106. Übersichtsbild einer genuinen Schrumpfniere, gestorben an Herzinsuffizienz. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 12fach.

Da seit den Forschungen von GULL und SUTTON, JORES, FAHR, GASKELL, HERXHEIMER u. a. der Krankheitsprozeß der genuinen Nierenschrumpfung in die Arteriolen zu verlegen ist, so nehmen wir von diesem Kernpunkt unseren Ausgang. Wir sind uns dabei im klaren, daß nicht nur die Arteriolen, sondern auch die vorgeschalteten Arterien von diesem Erkrankungsprozeß ergriffen sind. Überall in der Grenzschicht stoßen wir auf starre, klaffende Arterien, deren Wände durch elastisch-hyperplastische Wucherungen und Hypertrophie der Muskulatur enorm verdickt sind. Sie entsprechen jenen „Gummischlaucharterien", die wir vom klinischen Bilde her wohl kennen und die uns anzeigen, daß eine allgemeine Arterienerkrankung vorliegt. Naturgemäß muß sich diese Erkrankung in Organen mit Endarterien am schlimmsten auswirken und wir verstehen, daß von seiten des Gehirns, des Herzens und der Nieren die größten Gefahren drohen. Sobald die letzten Verzweigungen dieser Endarterien, die Arteriolen, befallen sind, kommt es speziell in den Nieren zu jenen verheerenden Folgen einer vasculär bedingten, allmählich fortschreitenden Nierenschrumpfung.

Die bei einer solchen genuinen Schrumpfniere erhaltenen Gefäßbilder (Abb. 104—106) zeichnen sich durch folgende Eigentümlichkeiten aus: Die Aa. interlobulares sind in der Mehrzahl außerordentlich dünn, so daß sie sich im Übersichtsbild oft kaum deutlich herausheben. Damit mag teilweise in Zusammenhang stehen, daß sie spärlicher zu sein scheinen, doch wird auch da und dort mit einem Ausfall zu rechnen sein. Ich möchte betonen, daß diese Verengerungen der kleinen Arterien den *ganzen* Gefäßverlauf betreffen, worauf

bisher zu wenig Nachdruck gelegt worden ist; ein Vergleich mit den normalen Gefäßbildern dürfte das aber zur Genüge beweisen. Der ursprüngliche Aufbau ist trotz der Schwere der Erkrankung ziemlich erhalten geblieben und auch die einzelne Arterie zeigt in der Regel nur eine leichte, langwellige Schlängelung. Manchmal ist die Schlängelung etwas kurzwelliger und stärker, manchmal nur an den Endaufzweigungen der Arterie ausgesprochen. Der Wellencharakter scheint vom Grad und der Schnelligkeit des Schrumpfungsprozesses, sowie von der Anpassungsfähigkeit der Gefäße abzuhängen. Am Wipfel bricht der Stamm der Interlobulararterie oft unvermittelt ab und geht in dünne kümmerliche



Abb. 107. Wipfeldürre des Gefäßbaums bei genuiner Schrumpfniere. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.



Abb. 108. Wipfeldürre des Gefäßbaums bei genuiner Schrumpfniere. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 15fach.

Reiser über. Auf diese Weise entsteht das Bild einer Wipfeldürre des Gefäßbaums, das für die genuine Schrumpfniere charakteristisch ist (Abb. 106—108 und 111). Auch wenn die Interlobulararterien in ihrem ganzen Verlauf stark verengt sind, springt trotzdem die extreme Verengerung der Wipfeläste noch besonders in die Augen. Die in den verschiedenen Stadien der Schrumpfung und Verödung befindlichen Glomeruli vervollständigen dieses Bild der Wipfeldürre. Dabei ist zu beachten, daß die ganzen Rindengefäße keineswegs gleichmäßig befallen sind, sondern daß neben hochgradig verengten und dürren Interlobulararterien annähernd gesunde und gut durchblutete stehen können. Diese fleckförmige Anordnung der Erkrankungsherde, die vor allem bei denjenigen Fällen zu beobachten ist, die noch nicht an Niereninsuffizienz zugrunde gegangen sind, vermittelt uns den Eindruck, daß der vorliegende Prozeß nicht so allgemein und gleichzeitig die feinen Arterien erfaßt, wie etwa die Glomeruli bei den entzündlichen Nierenerkrankungen betroffen sind. Im ganzen machen die Interlobulararterien einen starren Eindruck, was ich in erster Linie auf die außerordentliche Wandverdickung zurückführe; daneben weisen mitunter auch

zackige Konturen und Lumenschwankungen auf die für uns erkennbaren Zeichen von Arteriosklerose hin. Bei denjenigen Kranken, die auf Grund ihres Alters ohnehin arteriosklerotische Veränderungen erwarten lassen, sind sie am stärksten ausgeprägt. Auch kehlförmige Verengerungen an den Verzweigungsstellen der Aa. interlobulares, die uns besonders bei der Hypertonie beschäftigen werden, sind ebenso wie dort vielfach zu beobachten (vgl. S. 394).

In *extremem* Maß ist dann eine Verengerung der Vasa afferentia eingetreten, die häufig so hochgradig ist, daß nur noch ein dünnes Verbindungsfädchen übrig bleibt (Abb. 109). Allerdings ist diese Verengerung keineswegs an sämtlichen zuführenden Glomerulusgefäßen in gleichem Ausmaß zu beobachten, wir finden vom normalen Kaliber bis zum Verschluß der Arteriole alle Abwandlungen. Dort, wo die ganze Interlobulararterie hochgradig verengt ist, pflegen auch sämtliche Vasa afferentia von dem Prozeß befallen zu sein. Sonst zeigt die durch Lumeneinengung charakterisierte Erkrankung der Arteriolen ebenfalls eine fleckförmige Verteilung. Überraschend ist oft, was für dünne Stromfädchen einen scheinbar gesunden Glomerulus noch zu versorgen vermögen, soweit wir das am Injektionspräparat beurteilen können. Jedenfalls hängen an den dünnsten Arteriolen öfters noch gut injizierte und normal große Glomeruli; das beobachtet man öfters im Wipfelbereich, während die tiefer gelegenen Glomeruli im Schwinden begriffen oder überhaupt nicht mehr injizierbar sind. Dieses verschiedene Verhalten kann mit dem Hineinkriechen des Erkrankungsprozesses in den Gefäßbaum zusammenhängen oder aber mit dem meist rückläufigen Abgang der Vasa afferentia solcher verödender Glomeruli. Die Vasa afferentia sind manchmal noch auffallend lang und fast regelmäßig erheblich geschlängelt. Die Schlängelung ist oft besonders im Anfangsteil ausgesprochen, aber im ganzen uncharakteristisch. Außer einer Verengerung und Schlängelung der Arteriolen deutet auch an verschiedenen Stellen eine unebene und höckrige Kontur uns den Erkrankungsprozeß an.

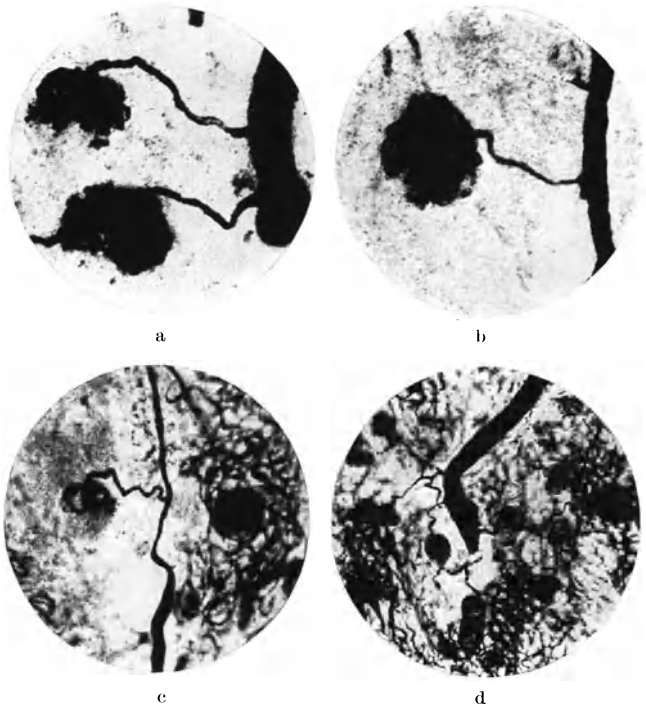


Abb. 109 a–d. Hochgradig verengte Vasa afferentia, an denen noch Glomeruli hängen. a und b Vergrößerung 86fach. c Vergrößerung 40fach. d Vergrößerung 25fach.

Natürlich kann nicht ausbleiben, daß bei der Erkrankung der Vasa afferentia, die zu einer zunehmenden Verengerung führt, die abhängigen Glomeruli auch

in Mitleidenschaft gezogen werden. Wir wundern uns zwar, daß manchmal an ganz dünnen Fädchen noch große, gut injizierte Glomeruli hängen, aber häufiger sehen wir doch, daß die Glomeruli infolge ungenügender Blutzufuhr zusammenschrumpfen, so daß wir verschiedene Stadien langsamen Absterbens in den Präparaten beobachten (Abb. 110). Da die zuführenden Gefäße verengt und die Glomerulusschlingen nicht primär erkrankt sind, so kommt es auch selten zu Extravasaten und Harnkanälchenfüllung trotz gleichen Injektionsdrucks. Die letzten Stadien der Glomerulusschrumpfung und -verödung sind natürlich

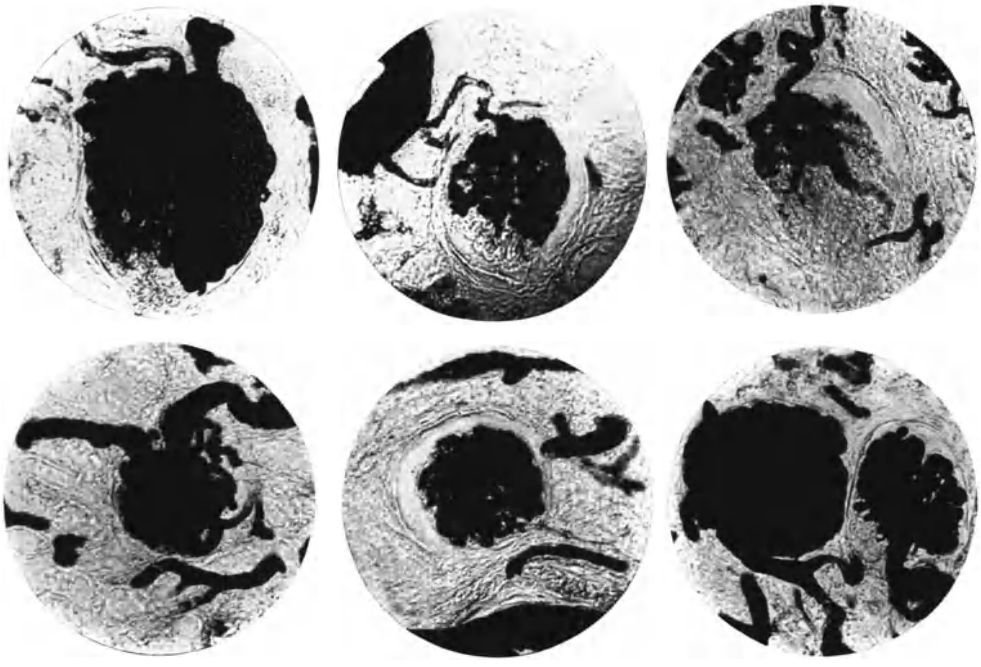


Abb. 110. Verödende Glomeruli der genuinen Schrumpfniere. Schnittdicke 60 μ, Vergrößerung 130fach.

auch vorhanden, doch stellen sie sich uns bei der Injektion seltener dar, als wir das von der sekundären Schrumpfniere her kennen. Das hängt wohl damit zusammen, daß der primäre Prozeß sich in den vorgeschalteten Arteriolen abspielt und dort schon vorher zu einer Lumenverlegung und Unwegsamkeit geführt hat. Mit anderen Worten, ehe die Glomeruli in das Endstadium der Verödung eintreten, sind ihre Schlingen im allgemeinen nicht mehr durchgängig und injizierbar, weil sich ihre zugehörigen und primär erkrankten Vasa afferentia schon früher verschlossen haben. Dieses Verhalten erklärt uns auch, daß wir die sog. „freien" Äste, die durch Kurzschluß innerhalb eines verödeten Glomerulus entstanden sind, wesentlich seltener antreffen als bei der sekundären Schrumpfniere. Trotz dieser Ausführungen ist es kein Widerspruch, wenn ich hinzufüge, daß bei der genuinen Schrumpfniere die Zahl der *injizierbaren* Glomeruli noch wesentlich größer ist als dort, auch wenn der Kranke an Niereninsuffizienz zugrunde gegangen ist (Abb. 104). Das ist nur ein neuer Beweis, daß der Glomerulus im einen Fall durch direkte Erkrankung vernichtet wird, während er im anderen Fall durch fortschreitende Arteriolenerkrankung und ischämische Ernährungsstörung erst ganz langsam, zuletzt schnell erwürgt wird.

Entsprechend diesem langsamen Verödungsprozeß und dem Vorhandensein relativ zahlreicher injizierbarer Glomeruli, gelingt es meist, das Capillarsystem noch überraschend gut darzustellen. Wir haben ja schon darauf hingewiesen, daß die angenommenen Gefäßkrämpfe sich auch immer wieder von selbst lösen müssen, so daß zwar ein langsamer Absterbungsprozeß sich vollzieht, aber andererseits doch auch im Verlaufe der Krankheit Zeiten sehr schlechter Durchblutung mit Zeiten besserer Durchblutung wechseln müssen. Weit mehr wie bei der sekundären Schrumpfniere scheint also hier eine Anpassungsmöglichkeit vorhanden, die erklärt, weshalb der capillare Aufbau oft weitgehend intakt bleibt. Wir sehen zwar auch, daß das normale 4—6eckige Maschennetz mit zunehmender Nierenschrumpfung erheblich verändert wird, aber die Capillaren bleiben relativ weit und injizierbar bis in die letzten Stadien der Erkrankung. Als Ausdruck dieser relativen Unversehrtheit können wir vielfach noch die Markstrahlen erkennen, die allerdings mit fortschreitender Erkrankung ebenfalls zusammenschrumpfen. Da wir es nicht mit einem einheitlichen Prozeß zu tun haben, finden wir in manchen Fällen Capillarbezirke, die fast von normalem Aufbau zu sein scheinen. Besonders dort, wo ein Schlaganfall dem Leben ein rasches Ende gesetzt hat, können wir ein ganz normales Capillarsystem antreffen. Und selbst in den Fällen, die an Niereninsuffizienz zugrunde gegangen sind, ermöglichen die zwar spärlichen aber wegsamen Glomeruli noch eine relativ gute Durchblutung und Injizierbarkeit des capillaren Netzwerkes. Im Laufe der Krankheit ist eben eine weitgehende Anpassung an den langsam versiegenden Blutstrom eingetreten und der spärliche Zustrom genügt, um das zusammenhängende Capillarnetz zu durchbluten. Dementsprechend ist auch das Venensystem oft relativ gut injiziert, was auf einen einigermaßen intakten Capillarkreislauf schließen läßt. Stärker entwickelte Venen lassen auch da und dort noch die Herkunft vom roten Hochdruck erkennen. Wenn wir unsere verschiedenen Fälle nebeneinander stellen, so gelangen wir zu dem Eindruck, daß das ursprünglich normale oder gar erweiterte Capillarsystem mit fortschreitender Nierenerkrankung verzerrt und eingeengt wird. Die Krankheit bietet ein wechselvolles Bild eines feinen, kaum mehr durchgängigen capillaren Netzes, in das da und dort schlaffe, sackartig erweiterte Schlingen eingefügt sind (Abb. 123). Die aneurysmatisch erweiterten Bezirke erinnern an die früheren Zeiten des roten Hochdrucks, zu dem sich jetzt der blasse Hochdruck des Nierenkranken hinzugesellt hat. Niemals hat der Krankheitsablauf aber zu einem solch wirren und dünnen Capillarsystem geführt, wie wir es beim blassen Hochdruck kennengelernt haben.

Schließlich kommen wir zum Marklager, das keine sehr erheblichen Gefäßveränderungen aufweist. Eine nennenswerte Entwicklung eines Kollateralkreislaufes ist nicht festzustellen, was wohl auf die starke Drosselung des Zustromes zurückzuführen ist. Wir finden deshalb die Markgefäßbüschel und das verbindende capillare Netzwerk in ziemlich normaler Entwicklung. Auch die durch Glomerulusverödung neu entstandenen „freien" Markgefäße haben wir nur selten beobachtet. Außergewöhnliche Schlängelungen der Markgefäße sind mir nirgends aufgefallen. Im ganzen sind sie aber oft recht dünn, so daß sie in einem merkwürdigen Kontrast zum Capillarsystem der Rinde stehen. Wenn wir aber daran denken, daß die Arteriolae rectae zum größten Teil ihr Blut aus den untersten Glomeruli beziehen, so ist uns ihre Verengerung kein Rätsel, weil ja

die zuführenden Gefäße dieser Glomeruli, die in erster Linie von dem Erkrankungsprozeß befallen werden, nur noch ein beschränktes Maß von Blut passieren lassen.

Die geschilderten Gefäßverhältnisse lassen uns den Blutumlauf in der genuinen Schrumpfniere folgendermaßen sehen: Durch die elastisch-hyperplastische Wandverdickung der größeren Nierenarterien kommt es zu einer Lumeneinengung, die eine Drosselung des Blutstromes zur Folge hat. Dazu tritt eine außerordentliche Verengerung der Interlobulararterien und der Vasa afferentia, so daß das Maß des die Rinde durchströmenden Blutes und der Anprall des bestehenden Hochdrucks sehr wesentlich vermindert wird. Damit entfällt auch die Notwendigkeit der Entwicklung eines stärkeren Kollateralkreislaufes und alles deutet darauf hin, daß die gesamte, die Niere durchströmende Blutmenge wesentlich herabgesetzt ist. Kommen dazu etwa durch angiospastische Zustände (oder von seiten des Herzens) noch geringfügige Verschlechterungen der Zirkulation, so liegt meines Erachtens darin die Erklärung, weshalb die genuine Schrumpfniere so oft in stürmischem Verlauf den Tod an Niereninsuffizienz herbeiführt. Der Anblick unserer Bilder gibt uns eine unübertreffliche Vorstellung, wie durch die Gefäßerkrankung das Lumen der Arteriolen allmählich zuwächst und das Leben nur noch an dünnen Stromfädchen hängt, die schon durch leichte Störungen abreißen können. Es scheint mir notwendig, die hochgradige organische Verengerung der Gefäße gegenüber den stets betonten Spasmen hervorzuheben, denn sie zeigt, auf welch gefährlichem Boden die Krampfbereitschaft hier einsetzt.

Das Studium der Gefäße bei der genuinen Schrumpfniere vermittelt mir den Eindruck, daß es sich hier nicht um eine einheitliche und gesetzmäßig ablaufende Nierenkrankheit handelt, wie das etwa die Bilder bei der sekundären Schrumpfniere uns aufzwingen, sondern daß eine allgemeine Gefäßerkrankung vorliegt, die mit ihren Folgen gerade auch für die Nieren verhängnisvoll werden kann. In reinster Form tritt uns das Krankheitsbild dann gegenüber, wenn in relativ jungen Jahren ein Schlaganfall dem Leben ein rasches Ende setzt. Handelt es sich aber um ältere Menschen, was doch oft der Fall ist, so kompliziert sich das Bild durch arteriosklerotische Abnützungsprozesse — dem Gefäßbild der Altersniere —, die mir nicht ohne Bedeutung für den Ablauf der Erkrankung zu sein scheinen. Auch muß man nach den klinischen und histologischen Befunden mitunter an komplizierende Störungen entzündlicher Art denken, die das Gesamtbild beeinträchtigen und verändern können. Dadurch kann wiederum der Ausgang in Niereninsuffizienz, der keineswegs immer schicksalsgemäß das Ende herbeiführt, begünstigt und beschleunigt werden. In ähnlicher Weise muß auch ein Nachlassen der Herzkraft von katastrophalen Folgen sein. Wenn so verschiedene Möglichkeiten bei dieser Krankheit hereinspielen und die Einheitlichkeit stören, so ist selbstverständlich, daß davon auch die Gestaltung des Gefäßbildes und der Verlauf der Krankheit abhängig sein wird.

Bei Sichtung meines Materials stoße ich noch auf eine Anzahl Fälle, in denen der Pathologe eine „arteriolosklerotische Nephrosklerose" diagnostizierte, ohne daß klinische Zeichen einer Nierenerkrankung vorgelegen hätten. In diesen Fällen haben wir am Gefäßbaum keine so erheblichen Abweichungen angetroffen und mußten vor allem auch auf Grund des klinischen Befundes zu dem Eindruck gelangen, daß es sich in diesem Stadium um gutartige Formen einer vasculären

Nierenerkrankung handelte, in denen von dieser Seite her keine Bedrohung für das Leben ihres Trägers vorlag. Diese Kranken waren infolge ganz anderer Ursachen gestorben und die Diskrepanz zwischen dem klinischen Befund und der ominösen histologischen Diagnose war auffallend. Trotzdem dürften wir zweifellos die Prognose bezüglich des Nierenleidens nicht anders als gut stellen, wenn wir auch leider in diesem Stadium keine sicheren Merkmale haben, die spätere Entwicklung dieser Krankheit in gutem oder schlechtem Sinn vorauszuschauen. Diese Fälle leiten über zu der konstitutionellen Hypertension, deren Veränderungen ich im vierten Abschnitt besprechen werde.

Zusammenfassende Gegenüberstellung der sekundären und genuinen Schrumpfniere.

Obwohl auf Grund histologischer Untersuchungen die beiden Schrumpfnieren in den Endstadien weitgehende Übereinstimmung zeigen, scheint mir bei Bewertung des von uns gewonnenen Gefäßbildes eine entscheidende Differenzierung wohl möglich. Wir gehen davon aus, daß bei der sekundären Schrumpfniere, die sich ja von einer akuten Glomerulonephritis herleitet, die wichtigen Nierenelemente primär erkrankt sind, während die genuine Schrumpfniere dadurch entsteht, daß eine allgemeine Gefäßerkrankung in den Gefäßbaum der Niere hineinkriecht und durch Erkrankung der kleinen und kleinsten Arterien allmählich zu den verheerenden Folgen der Nierenschrumpfung führt. Nach meinen Befunden dürfen wir allerdings nicht ohne weiteres von einer systematischen Erkrankung sprechen, denn die Veränderungen sind oft recht unregelmäßig verteilt und in verschiedenem Maße ausgesprochen. Dort ist die Niere primär erkrankt und der Tod erfolgt bei völligem Versagen dieses Organs an Retentionsurämie, hier braucht die allgemeine Gefäßerkrankung keineswegs immer so weit abzulaufen, daß es zum Tod an Niereninsuffizienz kommt, vielmehr wird häufig durch Schädigung anderer lebenswichtiger Organe mit Endarterien (Gehirn, Herz) das Ende schon vorher herbeigeführt. Der Ablauf beider Krankheiten erfolgt also in entgegengesetzter Richtung. Bei der sekundären Schrumpfniere zieht die primäre Nierenerkrankung das ganze Gefäßsystem in Mitleidenschaft und führt zum blassen Hochdruck, während bei der genuinen Schrumpfniere eine allgemeine Gefäßerkrankung in die Niere eindringt und dieses lebenswichtige Organ allmählich abwürgt. Mit fortschreitender Nierenerkrankung, die durch langsames Zuwachsen des Gefäßlumens infolge Wandverdickung und hinzutretende angiospastische Ernährungsstörung herbeigeführt wird, müssen also die Ausfallserscheinungen dieses Organs sich zum Gesamtbild hinzugesellen. Ob wir nun in der konstitutionellen Hypertension, dem roten Hochdruck VOLHARDS, diese grundlegende allgemeine Gefäßerkrankung sehen oder nicht, wir verstehen jedenfalls, wenn mit zunehmender Schädigung der Niere die Erscheinungen des blassen (nephrogenen) Hochdruckes die Oberhand gewinnen. Bei dem gekennzeichneten Ursprung und Verlauf der beiden Krankheiten ergeben sich also auch außerhalb der Nieren am ganzen Gefäßsystem charakteristische Merkmale, die für unsere Auffassung und Diagnosestellung von Bedeutung sind. Da wir in den Stammbäumen der Blutdruckkrankheit immer wieder auf einen größeren Prozentsatz von genuinen Schrumpfnieren stoßen, so liegt die Annahme nahe, daß es sich um eine spezifische Gefäßreaktion handelt, die auf dem Boden des roten Hochdrucks entstanden ist.

Allerdings müssen wir dabei zugeben, daß keineswegs jede konstitutionelle Hypertension so ausläuft und daß wir auch keine sicheren Merkmale dafür besitzen, in welchen Fällen ein solch ungünstiger Verlauf zu erwarten ist. Vielleicht ist eine Ernährungsstörung oder besondere Neigung zu Krampfzuständen der Gefäße von entscheidender Bedeutung, vielleicht spielen allgemeine Abnützungs- oder Altersveränderungen am Gefäßsystem dabei eine Rolle. Vielleicht leiten auch hinzutretende Erkrankungen entzündlicher Art zum bösartigen Verlauf über oder mögen mehrere dieser Faktoren zusammentreten und die gefahrdrohende Nierenschrumpfung herbeiführen.

Das Hauptmerkmal der sekundären Schrumpfniere ist eine völlige Zerstörung und Umwandlung des harmonischen Gefäßaufbaues der gesunden Niere. Die stark verschmälerte Rinde stellt nur noch ein chaotisches Trümmerfeld dar, auf dem kaum noch Glomeruli zu erkennen sind, weil ihre überwältigende Mehrzahl verödet ist. Demgegenüber ist bei der genuinen Schrumpfniere die ursprüngliche Gefäßarchitektur viel mehr erhalten geblieben und wir finden, selbst wenn der Kranke an Urämie zugrunde gegangen ist, noch wesentlich mehr injizierbare Glomeruli.

Im ersten Fall führt eben eine primäre Glomeruluserkrankung auf dem sichersten Weg zum Untergang dieser wichtigsten Nierenelemente. Dabei können sämtliche Schlingen betroffen sein und zu einem radikalen Gefäßverschluß führen, oder aber bleibt eine kleinere oder größere Zahl von Schlingen verschont und für den Blutstrom durchgängig, so daß der Verödungsprozeß einen langsameren oder rascheren Verlauf nehmen kann. Wenn wir unsere Bilder nebeneinander stellen, so können wir den ganzen Ablauf vom Anfang bis zum Ende verfolgen (Abb. 92). Bei der genuinen Schrumpfniere ist das anders, dort stirbt der Glomerulus infolge Ernährungsstörung als ganzes Gebilde mit injizierbaren Schlingen langsam ab (Abb. 110). Dementsprechend finden wir zumeist vollkommen injizierte Glomeruli in verschiedenen Stadien langsamer Schrumpfung. Obwohl diese Glomeruli länger injizierbar bleiben, können wir in unseren Präparaten den Vorgang der Gefäßverödung in der Regel doch nicht bis zum Ende verfolgen, weil das übergeordnete Vas afferens schon vorher verlegt und dadurch der absterbende Glomerulus vom ernährenden Blutstrom abgeschnitten wurde. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu der sekundären Schrumpfniere, wo der Erkrankungsprozeß fast alle Glomeruli vernichtet hat, sich aber jeder einzelne Glomerulus *bis zuletzt* zur Wehr setzt. Daher kommt es, daß wir in völlig geschrumpften und außer Funktion gesetzten Gebilden, bisweilen noch eine oder auch mehrere injizierte Schlingen vorfinden können. Ein solches Bild, wo auch die letzte Glomerulusschlinge noch ausgenützt wird, ist nach meinen allgemeinen Eindrücken bei der genuinen Schrumpfniere ebensowenig bekannt, wie jenes, wo noch der injizierte Stumpf eines Vas afferens zu einem toten Glomerulus führt. Dieses für die sekundäre Schrumpfniere typische Verhalten erklärt uns die häufige Entstehung sog. „freier" Gefäße. Trotz völliger Ausschaltung des angelagerten Glomerulus wird über restierende Schlingen eine Verbindung zwischen zuführendem und abführendem Gefäß hergestellt. Die Häufigkeit solcher neu entstandener „freier" Rinden- und Markgefäße scheint mir ein brauchbares Unterscheidungsmerkmal gegenüber der genuinen Schrumpfniere, wo solche „freien" Gefäße weit seltener zur Beobachtung gelangen. — Die Art der Glomeruluserkrankung erklärt uns auch, daß wir bei den entzündlichen

Schrumpfnieren so häufig Extravasate — Anfüllung des Kapselraumes und der Harnkanälchen mit Farbflüssigkeit — bekommen, während bei der genuinen Nierenschrumpfung, wo ja der Zustrom zum Glomerulus gedrosselt ist, solche kaum zur Beobachtung gelangen.

Entsprechend dem Bild allgemeiner Verwüstung und Rarefizierung sind bei der sekundären Schrumpfniere zahlreiche Interlobulararterien ausgefallen und nur da und dort steht noch eine dünne und verkürzte Säule. Soweit diese Arterien noch vorhanden sind, schlängeln sie sich in kurzwelligem und korkzieherartigem Verlauf durch die Rinde, während andere, die wie knorrige Äste eines Eichbaumes aussehen, geknickt oder nach allen Richtungen des Raumes verzerrt sind. Auch hier ist bei der genuinen Schrumpfniere die normale Struktur besser erhalten und die Interlobulararterien stehen noch in ziemlich regelmäßiger Anordnung. Relativ wenige sind ausgefallen und von den vorhandenen ist die Mehrzahl weit mehr wie dort verengt, so daß sie als dünne und starre Fasern die Rinde durchsetzen. Im ganzen sind diese Arterien nur wenig geschlängelt, woraus wir schließen, daß sie sich dem Schrumpfungsprozeß anpassen, oder besser, ihr Schwund denselben einleitet. Die charakteristische Wipfeldürre, die keineswegs nur die allerletzten Ausläufer befällt, liefert den entscheidenden Beweis. Zum Unterschied gegenüber der sekundären Schrumpfniere, ist eine etwaige Schlängelung dann meist langwellig und ein korkzieherartiger Verlauf mit Drehung um die eigene Achse fehlt. Mehr wie dort finden wir eine fleckförmige Anordnung der Erkrankungsherde, die den ungleichmäßigen Verlauf der Gefäßkrankheit veranschaulicht.

Ein ganz verschiedenes Verhalten zeigen auch die Vasa afferentia, die im ersten Fall korkzieherartig geschlängelt und verkürzt sind, vor allem aber eher ein weites als ein enges Kaliber haben, während bei der vasculär bedingten Nierenschrumpfung die Vasa afferentia immer enger und enger werden, bis schließlich die fädchendünnen Gefäße verdorren.

Dann bietet vor allem das Capillarsystem wichtige Unterscheidungsmerkmale, insofern, als beim blassen Hochdruck ein Gewirr von hochgradig verengten und splitterförmigen Capillaren vorliegt und der Eindruck der allgemeinen Rarefizierung noch durch größere nichtinjizierte Bezirke verstärkt wird. Demgegenüber ist das Capillarsystem der genuinen Schrumpfniere einigermaßen intakt geblieben und relativ gut darstellbar. Auch bei hochgradiger Schrumpfung des Organs wird nicht jene extreme Verengerung der Capillarschlingen erreicht und wir können wohl noch die Herkunft vom roten Hochdruck erkennen. Das spricht mir dafür, daß wenigstens phasenweise die Durchblutung des Capillargebietes eine leidlich gute ist, so daß der Zerstörungsprozeß dort nicht so überhand nehmen kann.

Im Marklager charakterisiert sich der Unterschied dadurch, daß bei der entzündlichen Schrumpfniere ein starker Kollateralkreislauf sich herausbildet. Die relativ weiten Arterien der Grenzschicht (A. arciformis und interlobaris) führen unter Hochdruck große Blutmassen heran, die nicht mehr über das zerstörte Gefäßsystem der Rinde ihren Weg finden können, sondern vorzugsweise über die Pyramide abfließen müssen. Bei der genuinen Form liegen die kreislaufdynamischen Verhältnisse anders, weil schon die genannten größeren Arterien durch Wandverdickung ihr Lumen einengen und ihre Elastizität erhöhen. Da sich dieser Vorgang auf dem Wege zur Peripherie immer mehr steigert, so wird

schon von vornherein Blutdruck und Blutstrom enorm abgedrosselt. Unter diesen Umständen wird trotz Hochdruck eher zu wenig als zu viel Blut die Rinde durchströmen und es ist nicht notwendig, daß sich ein ausgedehnter Kollateralkreislauf über das Marklager entwickelt. Von dem Anprall des Blutstroms



a b c d

Abb. 111 a—d. Übersichtsbild von Interlobularisbäumen verschiedener Schrumpfnieren, bei gleicher Vergrößerung.

a *Sekundäre Schrumpfniere.* Korkzieherartige Verkürzungsschlängelung der A. interlobularis infolge Rindenverschmälerung. Extreme Glomerulusverödung. Kollateralkreislauf über das Marklager.

b *Genuine Schrumpfniere.* Uncharakteristische, ziemlich langwellige Schlängelung der extrem dünnen A. interlobularis. Fädchendünne Vasa afferentia. Einige Wipfelglomeruli noch intakt, andere mit rückläufigem Afferens in Verödung.

c *Gesunde Niere.* Siehe normaler Teil.

d *Arteriosklerotische Schrumpfniere.* Zackige Ränder der A. interlobularis, einer Säge vergleichbar. Stenosierende Stellen. Kaliberschwankungen. Allgemeine Glomerulusatrophie.

drohen also keine Gefahren, vielmehr droht der angiospastische Abschnürungs- und Ernährungstod, weil der dünne Stromfaden leicht unterbrochen wird.

Für die in diesem Abschnitt gekennzeichneten Unterscheidungsmerkmale sind nicht Einzelbeobachtungen, die manchmal Zweifel aufkommen lassen könnten, maßgebend gewesen, sondern es handelt sich um das Ergebnis einer zusammenfassenden Betrachtung. Zur Bekräftigung meiner Ausführungen

bringe ich am Schluß eine Zusammenstellung beider Formen, der zum Vergleich noch ein Ausschnitt einer normalen Niere und arteriosklerotischen Schrumpfniere beigegeben ist (Abb. 111).

4. Die Hypertension.

Mit dieser Überschrift soll zum Ausdruck gebracht werden, daß ich zunächst unvoreingenommen auf Grund meines gesamten Materials an Hochdruckkranken (15 Fälle) zu diesem Problem Stellung nehmen möchte. Ausgeschlossen bleibt dabei nur diejenige Gruppe von Blutdrucksteigerung, bei der nachweislich eine ausgesprochene Nierenerkrankung vorgelegen hat, die wir also als nephrogene Hypertensionen anzusehen haben. Bei diesem Vorgehen möchte ich aber von vornherein zum Ausdruck bringen, daß der einstige Ausspruch VOLHARDS, seine Einteilung in roten und blassen Hochdruck werde sich als ein wirksames Ferment erweisen, weitgehend in Erfüllung gegangen ist. Da man aber seine Zweifel haben kann, ob dieses „Ferment" den ganzen Symptomenkomplex der Hypertension „verdauen" werde, so möchte ich bei meiner Besprechung es vermeiden, ausschließlich diesem Leitmotiv einer ursprünglich reinen Adspektsdiagnose — roter und blasser Hochdruck — zu folgen, um so mehr als diese Diagnose fast nur auf das Capillarsystem abgestellt ist. Vielmehr möchte ich in objektiver Wiedergabe die Veränderungen am ganzen terminalen Gefäßsystem schildern, so wie ich sie gesehen habe. Um dem Ergebnis meiner Studien gerecht zu werden und nichts vorwegzunehmen, spreche ich am besten von Veränderungen am Gefäßsystem, die mit der Hypertension in Zusammenhang stehen oder in besonderer Ausprägung bei ihr gefunden werden. Gleichzeitig bemerke ich noch, daß keineswegs die eine Veränderung oder Reaktionsform sich nur in der einen Niere, die andere nur in der anderen Niere findet, sondern daß bei eifrigem Suchen fast regelmäßig die verschiedenen Abweichungen in ein und derselben Niere festzustellen sind. Ich verhehle mir dabei nicht, daß diese Gefäßveränderungen zunächst nur in dem *einen* Organ der Niere gefunden worden sind und also nicht ohne weiteres verallgemeinert werden dürfen. Damit ist auch klar, daß wir von diesen Studien keine Lösung, sondern nur eine Förderung des so verwickelten Problems erwarten dürfen. Da ich aber teilweise die Befunde in anderen Organen kenne, so scheint mir der Hinweis berechtigt, daß schließlich auch andere Gefäßprovinzen unter denselben Gesetzen der Hypertension stehen. Entscheidend ist aber, daß wir hier zum erstenmal nicht einen kleinen Ausschnitt, sondern einen ganz großen Gefäßabschnitt von der kleinen Arterie bis zur kleinen Vene in gesunden und kranken Nieren klar vor uns



Abb. 112. Verlängerungsschlängelung bei der Hypertonie. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 21fach.

liegen sehen, so daß weitergehende Schlüsse berechtigt erscheinen. Die von uns festgestellten Abweichungen im Bereich dieses Gefäßabschnittes sind von folgender Art:

Regelmäßig beobachten wir zunächst allgemeine *Abnützungserscheinungen* an den kleinen und kleinsten Arterien, die auf übermäßige Belastung der Gefäßwände hindeuten. Bis zu einem gewissen Grad sind das physiologische Erscheinungen, die im Laufe des Lebens bei jedem Menschen mehr oder minder stark eintreten. Wir finden sie daher auch in der gewöhnlichen Altersniere, doch werden wir sehen, daß sie bei der Hypertension vorzeitig eintreten und oft erheblich über das übliche Maß hinausgehen. Im Streit um die Frage, ob es sich hier um einen primären Vorgang handelt, oder ob wir es mit den Folgen des Hochdruckes zu tun haben, bekenne ich mich zur zweiten Ansicht.



Abb. 113. Spindelförmig-aneurysmatische Auftreibungen, bei der rechten Arteriole dicht vor der Gefäßgabel. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 30fach.

Die *übermäßige Belastung in der Längsrichtung* führt zu einer *Verlängerungsschlängelung* der Arterien, die in der Regel am Wipfel der Interlobularis am stärksten ausgeprägt ist (Abb. 112 und 126). Der langwellige Charakter dieser variablen Schlängelung steht in Abhängigkeit von dem Kaliber des betroffenen Gefäßes, denn die kleine Arterie schlängelt sich stärker als die größere.

Die *Ringsüberdehnung* führt zu einer *Erweiterung des Gefäßrohres,* die allerdings zum Teil durch Wandverdickung ausgeglichen wird. Davon ist aber keineswegs das ganze Gefäß gleichmäßig befallen, sondern es zeigt sich ein kontinuierlicher Übergang von einem engen in ein weiteres Kaliber. Die so häufige Beobachtung von Erweiterung und Verengerung des Gefäßrohres vermittelt uns den überzeugenden Eindruck einer mehr oder weniger ausgeprägten *Gefäßwandschwäche* (Abb. 113—117). Prädilektionsstellen sind vor allem im Wipfelbereich, wo ja die Endarterien in besonderem Maße einer Druckbelastung ausgesetzt sind. Dort hat der Muskularisschwund (?) öfters auch zur Folge, daß die ursprünglich peripherwärts sich verjüngende Interlobularis noch einmal beträchtlich anschwillt (Abb. 117). — Wir finden meist zweierlei Formen von Ringsüberdehnung, entweder spindelförmig-aneurysmatische Auftreibungen von größerer Ausdehnung (Aufbauchungen), die spärlicher an der Arterie verteilt sind und in weiteren Abständen voneinander stehen (Abb. 113—115), oder aber eine rasche Folge von Erweiterung und Verengerung bei geringerer Kaliberschwankung. Bei der mit einzelnen aneurysmatischen Auftreibungen einhergehenden Form ist die Gefäßwandschwäche öfters auf bestimmte Stellen lokalisiert. Abflußbehinderung in der terminalen Strombahn und Rückstöße im Arterienrohr scheinen mir für die Entstehung gerade dieser Art von Bedeutung.

Dementsprechend finden wir sie mit Vorliebe vor Gefäßgabeln (Abb. 113) und 121 b, c), wo die Prädilektionsstellen von Kontraktionsringen bzw. kehlförmigen Verengerungen liegen, die wir später zu beschreiben haben (Spasmus und Atonie). Bei der anderen Form ist die Arterie zwar nicht gleichmäßig, aber doch in sehr viel größerer Ausdehnung von der Gefäßwandschwäche betroffen, so daß es zu Ausbuchtungen bald nach der einen, bald nach der anderen Richtung kommen kann (Abb. 115—117, 122 e—i, 127, 128 b). Auf diese Weise entsteht eine



Abb. 114. Spindelförmig-aneurysmatische Auftreibungen (kombiniert mit Arteriosklerose). Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 40 fach.



Abb. 115. Gefäßwandschwäche infolge Ringsüberdehnung, als spindelförmig-aneurysmatische Erweiterung und ausbauchende Wellung. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 30 fach.

leichte und ganz uncharakteristische Arterienschlängelung mit nur geringen seitlichen Abweichungen von der Gefäßachse — ausbauchende Wellung —. Solche Schlängelungen des Gefäßausgusses pflegen sich keineswegs immer an der Gefäßoberfläche bemerkbar zu machen. Manchmal hat es den Anschein, als ob Stromwellen der Gefäßwand die Gestalt geben würden. Der unter Hochdruck stehende Blutstrom prägt also dem widerstandsschwachen und haltlosen Gefäß im Innern ein Relief auf, das den unmittelbaren Eindruck erzeugt, als ob es überall dem Druck nachgeben und hin und her schwanken würde. Mit der Zeit entwickelt sich dann eine Starre des Gefäßes und es kommt zur Bildung von „Versteifungsringen", die wir dort, wo die Injektionsflüssigkeit ausgelaufen ist, gut sehen können.

Wenn wir dann den ganzen Gefäßbaum solcher Interlobulararterien überblicken, so beobachten wir in der Regel, daß die durch Längsüberdehnung

eingetretene Verlängerungsschlängelung sich mit dieser uncharakteristischen und kurzwelligen Schlängelung (ausbauchenden Wellung) kombiniert, die infolge Ringsüberdehnung und Gefäßwandschwäche entstanden ist. Vor allem an den Endaufzweigungen des Interlobularisbaumes addieren sich mit Vorliebe diese beiden Schlängelungen, so daß das Bild eines vollkommen „ausgeleierten" Gefäßsystems entsteht (Abb. 118).

Beim Blick auf den Gefäßbaum springt uns noch eine andere Eigentümlichkeit in die Augen, wir sehen nämlich, daß da und dort Gefäßknickungen erfolgt sind, die auf mangelnde Elastizität hindeuten (Abb. 118). Wir müssen demnach annehmen,



Abb. 116. Gefäßwandschwäche infolge Ringsüberdehnung, kombiniert mit Arteriosklerose. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 40fach.



Abb. 117. Gefäßwandschwäche infolge Ringsüberdehnung. Distale Kalibererweiterung. Die starke Schlängelung der Vasa afferentia täuscht knotenförmige Erweiterungen vor. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 40fach.

daß sich zu dem geschilderten Bild der Wandschwäche noch die Zeichen einer *Stabilitätsschwäche* des gesamten Gefäßbaumes hinzugesellen.

Die Gefäßwandschwäche mit ihren spindelförmig-aneurysmatischen Erweiterungen und ihren mehr oder weniger ausgeprägten Ausbuchtungen scheint eine besondere Eigentümlichkeit der *kleinsten* Arterien zu sein[1]. Ihre starke Ausprägung bei der Hypertension ist verständlich, weil gerade hier eine außergewöhnliche Gefäßwandbelastung vorliegt. Der Grund dieser Wandschwäche liegt wohl in einem Schwund der Gefäßmuskulatur und in der zunächst geringen Elastizität der Arteriolenwand, die in dem ursprünglichen anatomischen Aufbau gegeben ist. Ohne Zweifel sind die Arterien mit ihrem starken elastischen Einbau solchen Belastungen weit besser gewachsen als die Arteriolen, so daß die hier spezifischen Zeichen von Ringsüberdehnung und Gefäßwandschwäche dort kaum zur Beobachtung gelangen.

Es scheint mir von Wichtigkeit, darauf hinzuweisen, daß dieser unter dem Einfluß von Hochdruck zustande gekommene Gefäßtypus der Wand- und

[1] Beim Lebenden haben PARRISIUS, BOCK u. a. derartige Lumenschwankungen auch an den kleinsten Venen beobachtet.

Stabilitätsschwäche gerade bei denjenigen Fällen seine stärkste Ausprägung fand, die an Schlaganfall zugrunde gegangen waren. Es liegt nahe, hier einen Vergleich mit den Endgefäßen des Gehirns zu ziehen und unsere prägnanten Bilder erinnern lebhaft an die beschriebenen Befunde von Wandaneurysmen oder von spindelförmig-aneurysmatischen Erweiterungen, die an verschiedenen Stellen einen ganzen Gefäßbaum befallen können (CHARCOT und BOUCHARD, EPPINGER, LÖWENFELDT, ROSENBLATT, SCHWARTZ u. a.). Daß dort im allgemeinen das anatomische Substrat einer Arteriosklerose oder Arteriolosklerose vollkommen fehlen kann (FISCHER-WASELS), kommt uns nicht mehr überraschend, nach dem was wir bei unserer Nierengefäßforschung erlebt haben. — Es ist mir nicht möglich, in den Streit um die Lehre vom apoplektischen Insult einzutreten, ich glaube aber, daß meine Gefäßbilder von der Hypertonikerniere, welche die ausgedehnten Veränderungen solcher Endarterien eindrucksvoll demonstrieren, mit zum Verständnis der allgemeinen Gefäßerkrankung beitragen können. Besonders wenn wir dabei bedenken, daß diese Gefäßveränderungen sich auf dem Boden einer Krankheit entwickelt haben, die sich durch eine allgemeine Überempfindlichkeit des ganzen peripheren Gefäßsystems mit erhöhter Krampf- und Stasebereitschaft auszeichnet.



Abb. 118. „Ausgeleiertes Gefäßsystem." Kombination von Verlängerungsschlängelung, ausbauchender Wellung und arteriosklerotischer Starre. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 20fach.

Als dritte Erkrankung des Arterienrohres treffen wir eine eigentümliche *quere Rillenbildung*, die ich auch nur als Abnützungserscheinung zu deuten vermag (Abb. 119 und 120). Da diese Abweichung in *reiner* Form hauptsächlich bei solchen Hypertonikern angetroffen wurde, die in mittlerem Lebensalter stehen, so könnte das für eine Frühreaktion am Gefäßsystem sprechen oder aber auch auf eine besondere konstitutionelle Belastung hindeuten. Wenn wir an angeschnittenen Arterien einen Einblick in das Innere solcher Gefäße bekommen, so sehen wir am Innenrelief querverlaufende Rillen, zwischen denen polsterartige Erhebungen liegen (Abb. 119). Diese vertieften Rillen, die ich im folgenden als „Querrillen" bezeichnen möchte, folgen streckenweit ganz regelmäßig und in kurzen Abständen hintereinander; oft sind sie aber auch spärlicher und unregelmäßig am Gefäß verteilt, jedoch immer von der gleichen Art. Teils sind es spitze Zacken, teils glatte gewölbte Vorsprünge, die wie gedreht aussehen. An

der Außenwand der Gefäße ist von der Querrillung in der Regel nichts zu bemerken. Da in unseren Injektionspräparaten aber die Gefäßausgüsse zur Darstellung kommen, so sehen wir, daß die Konturen dieser Ausgüsse nicht glatt, sondern mehr oder weniger gleichmäßig gezähnelt erscheinen. Demgegenüber können wir die ganze feine, spärliche und unregelmäßige Riffelung der normalen Arteriolen an der Kontur kaum erkennen, nur beim Blick in das Gefäßinnere macht sich diese etwas bemerkbar. Unwillkürlich wird man hier an die schöne Arbeit von K. DIETRICH erinnert, der an den großen Arterien des Hypertonikers jene gleichmäßige und grobe Riffelung beschrieben hat. Im Hinblick auf den andersartigen Aufbau der Gefäßwand bei den kleinen Arterien wird man natürlich nicht ohne weiteres unsere Befunde den dortigen gleichstellen können. Hier an den Arteriolen handelt es sich ohne Zweifel um hernienartige Lumenausstülpungen, die den DIETRICHschen Unterbrechungen der Elastica interna zu entsprechen scheinen. Da diese Gefäße als elastische Substanz nur eine Elastica interna (elastische Membran) besitzen, so wäre eine solche Auswirkung wohl denkbar. Es ist damit zu rechnen, daß diese Elasticalücken durch Längsüberdehnung entstehen, wenn solche Gefäßabschnitte einer besonders starken oder plötzlichen Druckbelastung (Hypertension) ausgesetzt sind. Das letztere wäre etwa der Fall, wenn durch Gefäßspasmen eine Abflußbehinderung eintritt. Außerdem zeigt das Innenrelief solcher Arterien vielfach ganz deutlich, wie sich an den Rändern dieser Rillen kompakte Spangen gebildet haben, die als Art Versteifungsringe wirken (Abb. 119). Diese Versteifungsringe, die wie Faßreifen oder Spangen das Gefäß umgeben, sind nicht immer zirkulär, sondern auch längsoval angeordnet. Ich möchte mich hüten, auf Grund meiner Bilder histologische Diagnosen zu stellen, aber es scheint doch, daß auch hier Übereinstimmung mit den DIETRICHschen Befunden besteht.



Abb. 119. Querrillung, die besonders in dem angeschnittenen oberen Teil deutlich sichtbar ist. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 40fach.

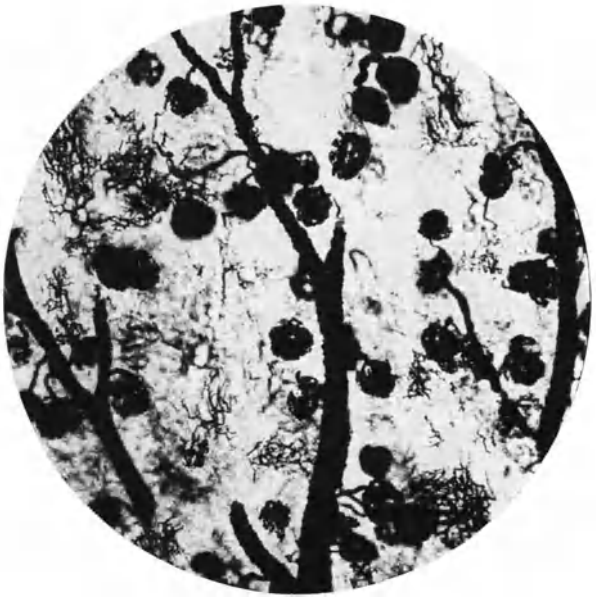


Abb. 120. Querrillung, von der sämtliche Arterienstämme befallen sind und die bei dieser Vergrößerung eben erkennbar ist. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 20fach.

Ich habe schon darauf hingewiesen, daß diese Querrillung in reiner Form, vor allem im mittleren Lebensalter vorkommt, mehr oder weniger ausgeprägt haben wir sie aber bei allen unseren Hypertonikern gefunden. Damit soll nicht gesagt sein, daß die Querrillung ausschließlich bei der Hypertonie vorkommt, sie ist aber hier ohne Zweifel ein weitverbreitetes und charakteristisches Merkmal.

Die folgende Gefäßveränderung nimmt dann eine besondere Stellung ein. Fast bei allen unseren Hypertonikern (auch bei den Schrumpfnieren und bei Altersnieren ohne Blutdrucksteigerung) beobachten wir teils vereinzelt, teils in großer Häufung eine auffallende *kehlförmige Verengerung am Abgang der Arteriolen* (Abb. 121). In einzelnen Nieren zeigt sich manchmal eine solch allgemeine Verbreitung dieses Phänomens, daß man an einen spezifischen Befund denken muß. Die Lebendbeobachtung im Tierversuch lehrt, daß an jenen Gabelungsstellen der Arteriolen isolierte Kontraktionsringe auftreten können, die zu einer weitgehenden Drosselung des betreffenden Gefäßes führen (JACOBJ). Diese lokale Kontraktion ist ermöglicht durch reichlich glatte Muskulatur, die nicht in derselben Stärke und Gleichmäßigkeit über das ganze Gefäß verteilt ist. Daß solche spastischen Zusammenziehungen am Abgang einer Arteriole für den Blutumlauf von großer Bedeutung sein können, ist einleuchtend und der Vergleich von JACOBJ mit einer Schleusenwirkung scheint berechtigt. Nach dem, was wir aber hier an unseren Präparaten sehen, müssen wir annehmen, daß diese Veränderungen über das Funktionell-spastische hinausgehen und organisch geworden sind, d. h. wir finden bei zahllosen Arteriolen eine Verengerung am Abgang, die manchmal so hochgradig ist, daß sie fast einem vollkommenen Verschluß gleichkommt. Wenn VOLHARD von einer histologischen Reaktion auf eine langdauernde spastische Verengerung spricht, scheint er mit solchen Möglichkeiten zu rechnen. Oft sieht das befallene Gefäß wie gequetscht aus und man hat den Eindruck, als ob die Wandverdickung des Ursprungsgefäßes dasselbe abschnüren oder abdrücken würde. Dort, wo die Verengerung etwas oberhalb der Abgangsstelle sitzt, würde diese Erklärung allerdings nicht zutreffen. An der Tatsache ist also nicht zu zweifeln, daß hier an einer Prädilektionsstelle spastischer Gefäßkontraktion eine organische Verengerung

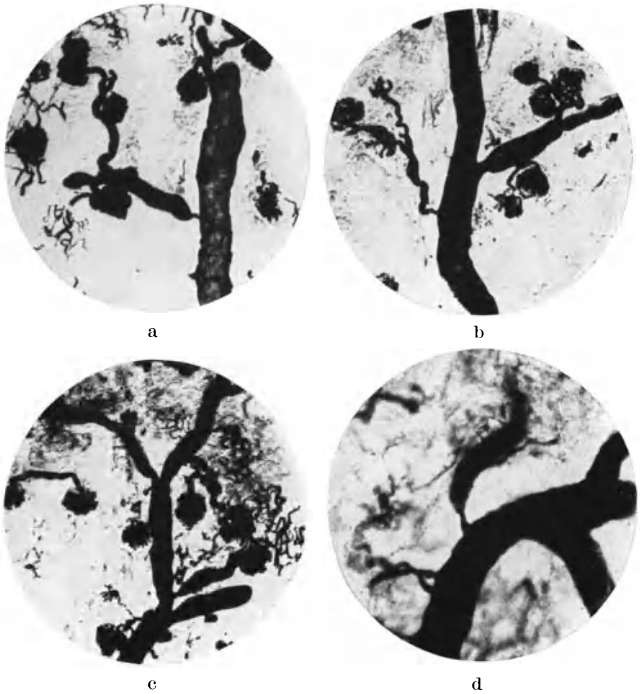


Abb. 121a—d. Kehlförmige Verengerungen am Abgang der Arteriolen, zum Teil Aufbauchungen vor Gabelungsstellen. Vergrößerung 30fach.

eingetreten ist, die für die Druck- und Strömungsverhältnisse von größter Bedeutung sein muß. Eine Drosselung dieser feinen Arteriolen kann auch für die gesamte Nierenfunktion nicht ohne Folgen sein. Falls man dieses Phänomen nur am arteriellen Gefäßsystem der Niere antrifft, braucht es sich auf den Blutdruck allerdings noch nicht unbedingt auszuwirken, doch ist das sehr wahrscheinlich; findet man es aber noch in anderen Organen, oder gar am ganzen arteriellen Gefäßsystem, so muß es auch für den Blutdruck von größter Bedeutung sein. Eine Verengerung des Gesamtquerschnittes all dieser Arteriolen auf zwei Drittel oder die Hälfte, müßte unbedingt zu einer außerordentlichen Blutdrucksteigerung führen. Die einzige Äußerung von ZIEGLER in seiner Arbeit über die Ursachen der Nierenschrumpfung (1879) „daß in manchen Fällen wesentlich die Abgangsstellen der kleinen Arterien zu erkranken scheinen", läßt schon auf ähnliche Beobachtungen schließen. Sonst sind solche kehlförmigen Verengerungen, soweit ich sehe, bisher nur einmal an den Gehirngefäßen beschrieben, und zwar sind sie dort als eine besondere Art von Arteriosklerose aufgefaßt worden. Die häufige Beobachtung auch bei Altersnieren würde für diese Auffassung sprechen. Die Wichtigkeit dieser Erscheinung für die Entstehung des Hochdruckes machte es notwendig, daß man diesem Phänomen in den verschiedenen Organen näher nachginge. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wäre von prinzipieller Bedeutung, denn bisher war ja nur von Abnützungserscheinungen am Gefäßsystem die Rede, die mehr oder weniger als Folgeerscheinungen des Hochdruckes aufzufassen waren, während wir hier auf eine Veränderung des Arteriensystems gestoßen sind, die von primärer und auslösender Bedeutung für die Entstehung eines Hochdruckes sein kann.

In meinen bisherigen Ausführungen war über das Kaliber der in Frage stehenden kleinen Arterien und Arteriolen nichts erwähnt, damit sollte gesagt sein, daß die Stärke dieser Gefäße nicht wesentlich aus dem üblichen Rahmen herausfiel. Etwaige Verengerungen waren nicht so hochgradig, daß sie besondere Beachtung gefunden hätten. Unter meinem Material von Hypertonikern befinden sich aber einige Fälle, die mehr oder weniger strichweise eine ganz ausgesprochene Arterienverengerung zeigen. Da häufig an diesen verengten Gefäßen die abgehenden Vasa afferentia ebenfalls sehr dünn sind (Abb. 122 a und b), so gewinnt man den Eindruck, daß es sich hier um absterbende Äste des Gefäßbaumes handelt. Zu den bisher erwähnten Abnützungserscheinungen und den kehlförmigen Verengerungen tritt also in diesen Fällen das Bild der Wipfeldürre, das uns ja als spezifische Gefäßalteration bei der genuinen Schrumpfniere bekannt geworden ist. Aus diesen Befunden, die so sehr an jene Gefäßbilder erinnern, möchte ich schließen, daß die in Betracht kommenden Hypertensionsfälle sich auf dem Wege zur Entwicklung der genuinen Nierenschrumpfung befinden, ohne daß diese Diagnose autoptisch schon gestellt worden wäre. Auf die sich erhebende Frage, weshalb im einen Fall ein lange bestehender Hochdruck nur die gekennzeichneten Abnützungserscheinungen herbeiführt, während im anderen Fall eine Gefäßreaktion mit starker Wandverdickung und Lumeneinengung eintritt, und damit der Weg zur genuinen Schrumpfniere beschritten wird, vermag ich auch auf Grund der vorliegenden Gefäßstudien keine befriedigende Antwort zu geben. Man könnte daran denken, daß die kehlförmigen Verengerungen am Abgang der Gefäße mit der Entstehung dieser Gefäßreaktion und der Entwicklung zur Nierenschrumpfung in Zusammenhang stehen, doch läßt sich darüber auf Grund der Zustandsbilder nichts Sicheres aussagen.

Soweit ich beurteilen kann, sind die bisher beschriebenen Abweichungen in Form und Aufbau der Gefäße nicht unbedingt mit der eigentlichen Arteriosklerose oder Arteriolosklerose zu identifizieren, aber doch wohl am richtigsten

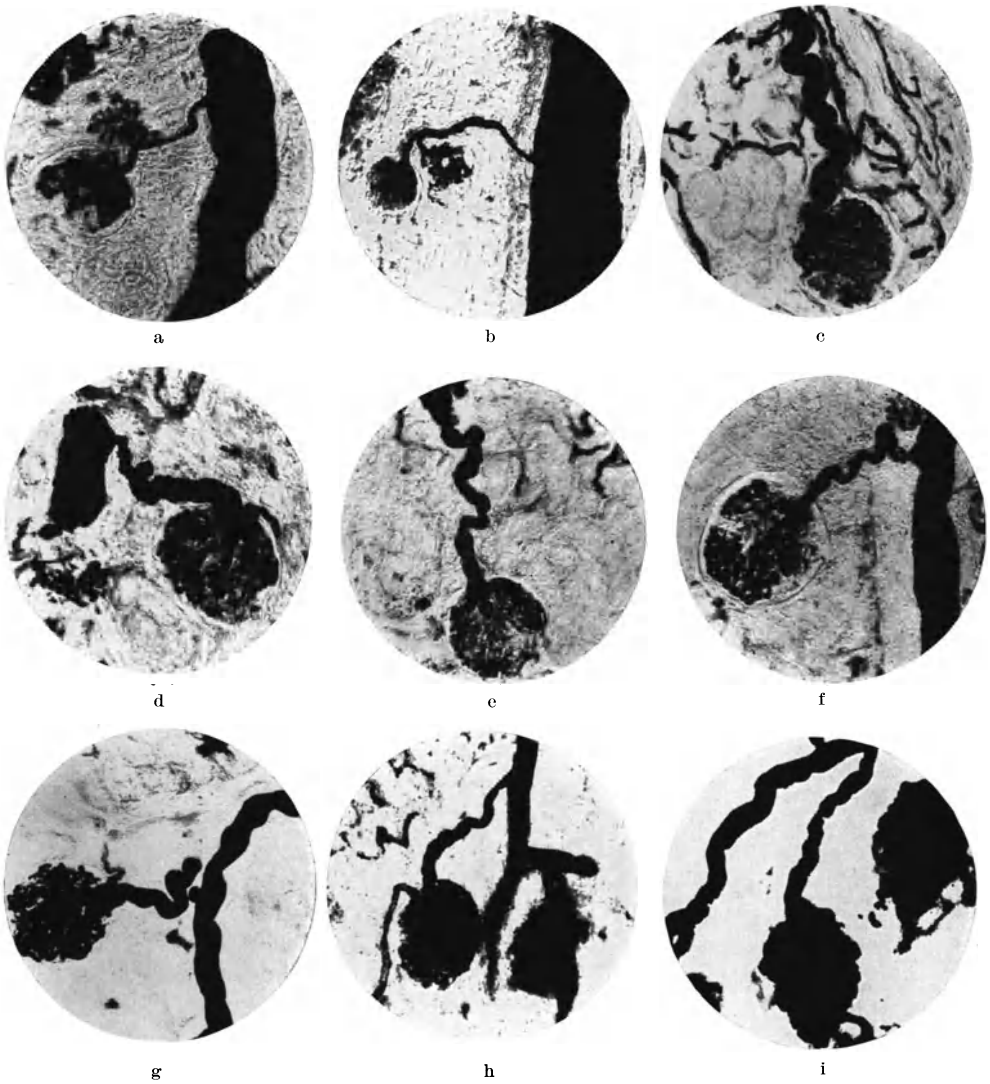


Abb. 122a–i. Die Vasa afferentia bei der Hypertonie. a und b sehr dünne V. afferentia mit schrumpfenden Glomeruli; c—f charakteristische Verlängerungsschlängelung der V. afferentia, teilweise mit knotenförmiger Schleifenbildung d—f; d Erweiterung des V. afferens vor dem Eintritt in den Glomerulus; e—i Wandschwäche der V. afferentia.

als deren Vorstufe anzusprechen. Ich lege besonderen Wert auf die Feststellung, daß der Pathologe trotz ausdrücklichen Hinweises bei solchen Fällen von Hochdruck verschiedentlich keinerlei krankhaften Gefäßbefund hatte erheben können. Auch wenn wir zugeben, daß diese Gefäßveränderungen nicht immer generalisiert und in gleich starker Ausprägung auftreten, so müssen wir doch annehmen, daß sie sich offenbar leicht dem üblichen mikroskopischen Nachweis

entziehen können. Der Verdacht, daß wesentliche Gefäßwandschädigungen ohne histologisches Substrat vorliegen können, ist auch schon von pathologisch-anatomischer Seite ausgesprochen worden (FISCHER-WASELS).

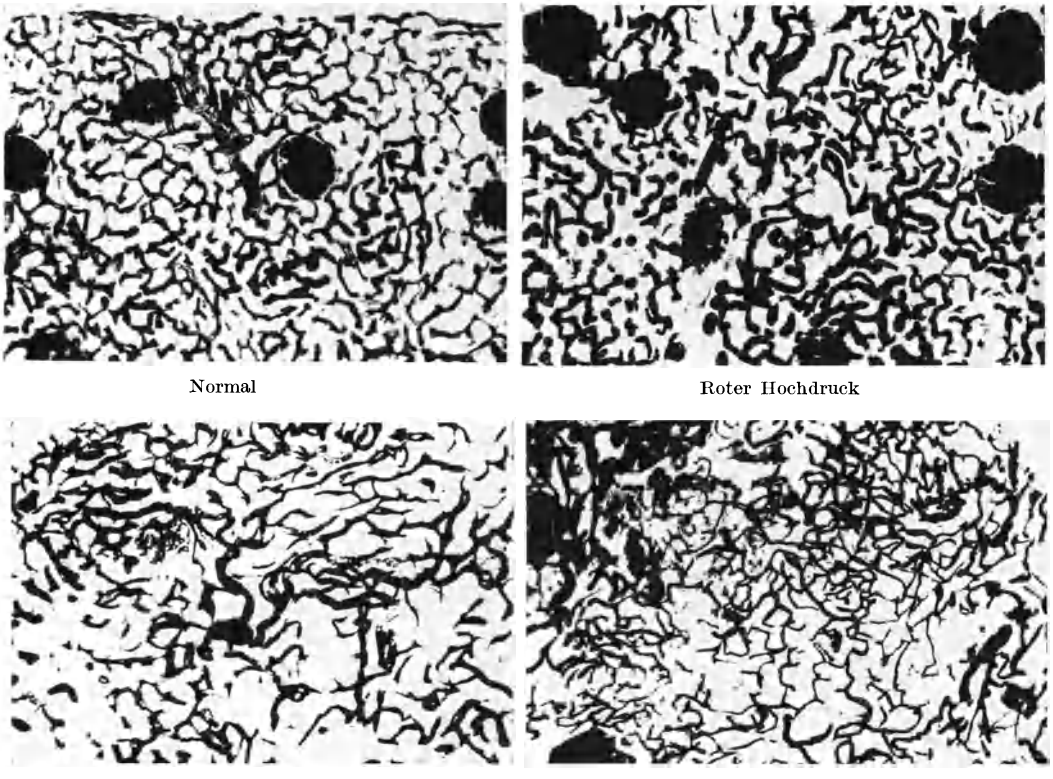
Es bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung, daß in den untersuchten Nieren meiner Hypertoniker auch einwandfreie arteriosklerotische Veränderungen sich zeigten, die oft unabhängig vom Alter bald mehr oder weniger ausgesprochen waren (Abb. 114 und 116). Meist erkennt man schon auf den ersten Blick an den befallenen Gefäßen, daß die Veränderungen anderer Art sind, als die, die wir bisher kennengelernt haben. Bei Durchsicht der Bilder wird man in den vorliegenden Fällen aber nicht zu der Ansicht gelangen, daß gerade diese Erkrankung der Gefäße von grundlegender Bedeutung für die Entstehung des Hochdruckes wäre. Ich verzichte daher hier auf eine nähere Beschreibung dieser ausgesprochenen arteriosklerotischen Prozesse und verweise auf den Abschnitt über die arteriosklerotische Schrumpfniere.

Bei unserem Überblick über die Gefäßverhältnisse des Hochdruckes haben wir bisher nur die Aa. interlobulares mit ihren gröberen Aufzweigungen berücksichtigt. Das bisher gezeichnete Bild ist noch dahin zu ergänzen, daß die ihnen vorgeschalteten Arterien in der Grenzschicht durchweg eine starke Wandverdickung aufweisen. Außerdem müssen wir auch noch die Verhältnisse an den Vasa afferentia und im Capillarsystem näher kennenlernen. Im Prinzip besteht eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der Interlobulararterie und ihren Vasa afferentia. Das gilt für das Kaliber wie für den Grad und Charakter der Schlängelung. Wenn die Interlobularis einen starren Eindruck macht, so überträgt sich das meist auch auf ihre feinen und feinsten Zweige. Ähnlich wie dort ist das Kaliber der Vasa afferentia bei der Hypertension im großen und ganzen nicht wesentlich beeinträchtigt, wenn wir auch enge, seltener weite Lumina antreffen. Mit Sicherheit kann ich jedenfalls nicht behaupten, daß in meinen Präparaten eine ausgesprochene Tendenz zur Verengerung vorliegt, obwohl fast in allen Fällen da und dort auch dünne Arteriolen gefunden werden, wie sie für die genuine Schrumpfniere typisch sind (Abb. 122a und b). Es ist bemerkenswert, daß diese Arteriolenverengerung in erster Linie am unteren Stamm der Interlobularis beobachtet wird, wo die zuführenden Gefäße meist rückläufig abgehen und der stärksten Druckwirkung ausgesetzt sind. Das sind aber Einzelbefunde, deretwegen man keinen Augenblick bezüglich der Diagnose im Zweifel sein würde. Nur in denjenigen Fällen von Hochdruck, wo die beschriebene Wipfeldürre sich breit macht, begegnen wir wesentlich häufiger jenen verengten oder gar fädchendünnen Vasa afferentia. Diese ausgesprochene Verengerung mit all ihren Auswirkungen auf den Glomerulus steht in offenem Kontrast zu den übrigen Bildern, um so mehr, als wir dort eher vergrößerte als geschrumpfte Glomeruli finden. Auch in diesem Punkt zeigt sich also Übereinstimmung mit der genuinen Nierenschrumpfung, auf die solche Nieren loszusteuern scheinen. — Vielleicht noch dringender als bei den gröberen Zweigen der Interlobulares erhebt sich hier die Frage, ob nicht die kehlförmigen Verengerungen am Abgang den Verkümmerungsprozeß der zuführenden Glomerulusgefäße einleiten. Eine solche Möglichkeit wird man zweifellos nicht ganz von der Hand weisen können, auch wenn spastische Zusammenziehungen an Gefäßgabeln ursprünglich den Sinn haben, eine Schleusenwirkung auszuüben oder als Schutzeinrichtung eine übermäßige Druckbelastung des Vas afferens und seines Glomerulus zu verhindern.

Für die Schlängelung der Vasa afferentia gelten dieselben Gesetze, wie wir sie schon früher kennengelernt haben. Eine ausgesprochen korkzieherartige Schlängelung, wie wir sie vor allem bei der Rindenverschmälerung der sekundären Schrumpfniere angetroffen haben, scheint hier vollkommen zu fehlen. Dagegen sehen wir überall die Folgen einer Längsüberdehnung in Form einer Verlängerungsschlängelung, die auch nier ziemlich uncharakteristisch und systemlos auftritt (Abb. 122 c—f, aber auch Abb. 115 und 117). Sie ist oft außerordentlich stark, so daß sich richtige Schleifen bilden, wie man sie sonst kaum findet. Das ist besonders bei den ausgeprägten Typen des sog. roten Hochdruckes der Fall. In unseren Präparaten sehen diese Schleifen bisweilen wie Knoten aus, die man für aneurysmatische Erweiterungen halten könnte (Abb. 122 d—f und 117); bei Drehung des Schnittes nach verschiedenen Richtungen kann man dieselben aber leicht als Schleifen sicherstellen. Die auffallend starke Verlängerungsschlängelung und Schleifenbildung wundert uns nicht, wenn wir bedenken, daß die Einschaltung des Glomerulus zu weiterem Druckanstieg und gesteigerter Gefäßwandbelastung führen muß. Damit steht wohl auch im Zusammenhang, daß sich manchmal eine erhebliche Erweiterung des Vas afferens dicht vor dem Eintritt in den Glomerulus herausbildet (LÖHLEIN, Abb. 122 d). Zu der Längsüberdehnung treten also auch die Zeichen der Ringsüberdehnung. Die eintretende Wandschwäche führt zu vielfachen Ausbuchtungen und Kaliberschwankungen, die am Gefäßausguß keine eigentliche Schlängelung, sondern nur eine unebene und höckrige Kontur verursachen (Abb. 122 e—i). All diese Abweichungen können einzeln auftreten und mehr oder weniger stark ausgeprägt sein, zusammengenommen ergeben sie dann häufig das Bild eines vollkommen „ausgeleierten" Gefäßes. Auffallenderweise zeigen demgegenüber die verkümmerten und fädchendünnen Vasa afferentia, ob sie spärlich oder häufig anzutreffen sind, oft gar keine so wesentliche Schlängelung. Vielleicht hängt das damit zusammen, daß hier von Anfang an eine andersartige Gefäßreaktion mit Wandverstärkung und Lumeneinengung eintritt.

Von großer Wichtigkeit ist dann die Beschaffenheit des *Capillarsystems,* die ja zusammen mit dem äußeren Eindruck zur Aufstellung des Begriffes vom roten und blassen Hochdruck geführt hat. Eine Zusammenstellung von Capillarbildern verschiedener ausgeprägter Hochdrucktypen wird uns die Unterschiede am besten veranschaulichen (Abb. 123). Es ist keine Frage, daß bei der in diesem Abschnitt zusammengefaßten Gruppe der Eindruck des *roten* Hochdruckes überwiegt, d. h., daß wir ein dickes, erweitertes, häufig auch sehr dichtes Capillarsystem antreffen, in dem vielfach vergrößerte Glomeruli liegen. Das Bild eines weiten Capillarsystems wird noch dadurch unterstrichen, daß da und dort starke aneurysmatische Erweiterungen zu sehen sind. Die Capillaren sehen wie schlaffe Säcke aus und scheinen ihren Tonus fast vollkommen verloren zu haben. Im Gegensatz zu unseren sonstigen Beobachtungen sind sie manchmal auch geschlängelt und von höckriger Kontur, was besonders an den langgestreckten Capillaren des Markstrahls deutlich sichtbar wird. Ihr Kaliber ist starken Schwankungen unterworfen, die auf den wechselnden Grad der von HEIMBERGER beim roten Hypertoniker beschriebenen Endothelschwäche zurückzuführen sind. Wir sehen, es besteht also weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden an der Körperoberfläche (O. MÜLLER und PARRISIUS), nur der Gegensatz — spastische Verengerung und atonische Erweiterung — fehlt am Capillarsystem

der Niere. Es ist aber auch nicht möglich, eine strenge Unterscheidung in ein arterielles und venöses Capillarsystem zu treffen, wie wir das schon im normalen Teil gesehen haben (S. 318). Eine solche Trennung kommt höchstens bei den Markgefäßen in der Papille in Frage, die wir oft in langem Verlauf im Gesichtsfeld überblicken können (S. 348). Diese schleifenförmigen Gefäße erinnern in



Normal — Roter Hochdruck

Genuine Schrumpfniere — Sekundäre Schrumpfniere — blasser Hochdruck

Abb. 123. Capillarsysteme verschiedener Hochdrucktypen.

ihrer Form stark an die Nagelfalzcapillaren und es scheint, daß hier eine strengere funktionelle Scheidung in einen arteriellen und venösen Schenkel vorliegt (Abb. 66).

Von grundsätzlicher Bedeutung ist dann auch das Verhalten der *Strömung im Capillarsystem,* die wir, ebenso wie die morphologischen Veränderungen durch die capillarmikroskopischen Untersuchungen der O. MÜLLERschen Schule kennengelernt haben. Während wir beim blassen Hochdruck, wenn wir einmal von der akuten Nephritis absehen, eine überaus rasche, „jagende" Strömung haben, fließt das zu Stasen neigende Blut des roten Hypertonikers in ungleichmäßigem, stoßweisem, dem Gesamteindruck nach aber doch langsamem Strom durch die Capillaren. Nach meinen Befunden ist es verlockend für die Erklärung dieser peripheren Stromverlangsamung mit RICKER anzunehmen, daß es sich hier um eine peristatische Hyperämie handelt. Durch spastische oder organisch fixierte Arteriolenverengerungen, die an bestimmte Prädilektionsstellen gebunden

und durch die beschriebenen kehlförmigen Verengerungen charakterisiert sind, wird dem Blutstrom die Triebkraft entzogen und es muß trotz Drucksteigerung zur Stromverlangsamung in den terminalen Gefäßgebieten kommen. Hand in Hand damit geht dann eine Erweiterung der Capillaren und Venen — RICKER sagt, die konstriktorische Erregbarkeit der Capillaren sinkt oder geht verloren [1] — und führt zum Bilde des roten Hochdruckes, das im wesentlichen der Ausdruck dieser peristatischen Hyperämie zu sein scheint. Eine häufig vergesellschaftete Vasoneurose kann dann den roten Faktor noch unterstreichen. Stromverlangsamung und Stauung im Capillargebiet bedeutet aber Ödembereitschaft und die ist uns bei diesen Typen auf Grund unserer Capillarforschungen hinlänglich bekannt. Damit steht auch die klinische Beobachtung im Einklang, daß wir bei diesen Kranken — im Gegensatz zum blassen Hochdruck — oft jahrelang Ödeme kommen und gehen sehen (Hochdruckstauung). Unwillkürlich ist man aus klinischer Erfahrung heraus geneigt, diese Ödeme prognostisch nicht ganz so ernst aufzunehmen wie sonst. Im Grunde genommen ist ja auch die absolute Herzkraft nicht schlecht, es wird ihr nur durch lokale Arteriolenkontraktion in der Peripherie eine außergewöhnliche Mehrleistung zugemutet, die fast zwangsläufig zu einer starken Stromverlangsamung und deren Folgen im periphersten Gefäßabschnitt führen muß. Sobald die spastisch bedingte Arteriensperre aufgehoben oder gelockert ist, werden sich auch die Zirkulationsstörungen bald von selbst wieder ausgleichen.



Abb. 124. Stark erweiterte Venen beim roten Hochdruck (vgl. hierzu Abb. 71). Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 20fach.

Das Bild wäre nicht vollständig gezeichnet, wenn nicht auf die korrespondierende *Erweiterung der Venen* hingewiesen würde. Die Zahl und das Kaliber von injizierten oder mit Blut gefüllten Venen ist so auffallend groß, daß wir sie als ein Charakteristikum des Gefäßbildes bei der roten Hypertension bezeichnen müssen (Abb. 124). Manchmal wird man direkt an geschlängelte Varicen erinnert, die ein Gegenstück bilden zu dem, was wir an der Körperoberfläche sehen (Venektasien im Gesicht, am Auge, SCHWENNINGERsche Linie, aber auch oft Erweiterungen der großen Venen an den unteren Extremitäten und auf der Brust).

Die hervorgehobenen Merkmale des roten Hochdruckes haben sich aber nicht bei allen meinen Fällen verkörpert gefunden. Ein kleiner Prozentsatz

[1] Das atonische Capillarsystem reagiert allerdings bei *direkter* Reizung (Fußpunktreflex!) in entgegengesetztem Sinne, nämlich übermäßig stark und lang, wie die Untersuchungen von HEIMBERGER, BOCK u. a. zeigen.

zeigte ein normales oder sogar enges Capillarsystem. Das legt den Gedanken nahe, daß es sich hier entweder um individuelle Unterschiede handelt, oder aber ganz allgemein um ablaufende Reaktionen am feinsten Gefäßsystem, die unter dem Einfluß des Hochdruckes zustandekommen. In Übereinstimmung mit meinem Lehrer O. MÜLLER möchte ich daher von einer überwiegenden Neigung nach der einen oder nach der anderen Richtung sprechen. Ich kehre zum Anfang zurück, wenn ich hier feststelle, daß man bei unvoreingenommener Betrachtung des peripheren Gefäßabschnittes der Niere trotz dieser Ausnahmen ohne Zweifel auf die VOLHARDsche Unterscheidung zweier Hochdrucktypen gedrängt wird, wobei sich der Unterschied vor allem auf das Verhalten des Capillarsystems und der Venen gründet. Die genuine Schrumpfniere ist in dieser Hinsicht ein Zwischending, da sie vom roten Hochdruck herkommt und erst mit fortschreitender Nierenerkrankung eine Zusammenziehung des peripherstenGefäßabschnittes aufweist (Abb. 123).

Ein Vergleich zwischen rotem und blassem Hochdruck, der zum Verständnis des Mechanismus der Drucksteigerung wesentlich beiträgt, soll uns dann zu den Schlußfolgerungen führen. Beim blassen Hochdruck haben wir an den Leichenorganen im Bereich der ganzen terminalen Strombahn eindeutig eine Gefäßverengerung festgestellt („aktive Engerstellung" nach DURIG) und mit VOLHARD angenommen, daß hier infolge gestörter Nierenfunktion „vasoaktive Reizstoffe" im Blute kreisen, die eine Zusammenziehung der *ganzen* peripheren Blutgefäße herbeiführen. Im Gegensatz dazu ist der Typus des roten Hochdruckes durch ein atonisch-aneurysmatisch erweitertes Capillar- und Venensystem charakterisiert und auch im Bereich der Arteriolen können wir keineswegs eine allgemeine Verengerung nachweisen. Diese Beobachtung allein spricht schon dagegen, daß hier etwa auch ein im Blute kreisender, überall gleichmäßig wirkender Stoff als Ursache für die Blutdrucksteigerung in Frage kommt. Wie meine früheren Ausführungen und die zahlreichen Bilder zeigen, überwiegt vielmehr bei den Arteriolen der Eindruck, der *Gefäßwandschwäche* — bei den Capillaren der Endothelschwäche —, so daß man VOLHARD recht geben muß, wenn er sagt, daß die Nierengefäße nicht krampfen, sondern nachgeben und passiv gedehnt werden. Allerdings erfährt diese Feststellung eine ganz wesentliche Einschränkung, insofern wir in den beschriebenen kehlförmigen Verengerungen an den Abgangsstellen der Arteriolen die untrüglichen Zeichen sehen müssen, daß auch spastische Zustände eine Rolle spielen. Ebenso legen Verengerungen an anderen Stellen, die wie Schnürringe aussehen, eine solche Annahme nahe. Die häufig zu beobachtenden aneurysmatischen Erweiterungen vor Gefäßgabeln oder die Aufbauchungen zwischen zwei Gefäßgabeln sprechen in demselben Sinne, weil sie auf distale Gefäßzusammenziehungen hindeuten, die zu Abflußbehinderung und Rückstößen im Arterienrohr führen. Wenn Gefäßspasmen, die sich ja nach dem Tode dem Nachweis entziehen, so vielfach einen organischen Niederschlag gefunden haben, so müssen wir ihnen im Leben eine außerordentliche Bedeutung zumessen.

Ehe ich diese Ergebnisse für das Hypertonieproblem weiter auswerte, muß ich noch zu der Frage Stellung nehmen, ob die in relativ frühen Jahren eintretenden Abweichungen vom normalen Gefäßbauplan — auch wenn sie sich dem histologischen Nachweis entziehen — nicht von ursächlicher Bedeutung für den Hochdruck sein können. Wir müssen uns ernstlich überlegen, ob die geschilderten

Strombahnhindernisse wie Schlängelung, Aufbauchung und Ausbuchtung, Kaliberschwankung, dazu die Veränderungen am Innenrelief, wie Rillenbildung, weit ins Lumen vorspringende Querleisten usw. nicht allein eine ausreichende Erklärung für das Zustandekommen der Blutdrucksteigerung abgeben. Die Erklärung, die in der Blutdruckkrankheit *nur* eine vorzeitige Gefäßabnützung mit Erhöhung des Durchströmungswiderstandes sieht, überzeugt mich allerdings nicht und wenn ich bisher von „Abnützungserscheinungen" an den Nierengefäßen gesprochen habe, so wollte ich damit zum Ausdruck bringen, daß ich sie nicht als die primäre Ursache, sondern als die Folgen der Hypertonie betrachtet habe. Die Labilität des Hochdruckes, die für eine ursprünglich funktionelle Störung spricht, würde ebensowenig zu jener Annahme passen wie der therapeutische Erfolg beruhigender und gefäßerweiternder Mittel. Daß es sich in der Tat um Abnützungserscheinungen handelt, dafür sprechen mir vor allem unsere Befunde an Altersnieren, die in ähnlicher Form Aufbau- und Gestaltsveränderungen aufweisen, ohne daß eine wesentliche Blutdrucksteigerung vorgelegen hätte. Ich bestreite dabei keineswegs, daß die im Laufe der Zeit eingetretenen Gefäßveränderungen in der Hauptzone des Druckabfalles zur *Fixierung* oder Steigerung des einmal herrschenden Hochdruckes wesentlich beitragen können. Im selben Sinne wird sich auch der Verlust der Windkesselfunktion durch Elastizitätsabnahme und eine infolge Arteriosklerose eintretende Starre der Gefäßwand auswirken.

Auch diese Überlegungen drängen uns daher in die Richtung, als wichtigste Ursache des roten Hochdruckes funktionell-spastische Vorgänge anzunehmen, die wir mit unserer Methode zwar nicht beweisen aber doch in ihren Auswirkungen erfassen können. Das Ergebnis meiner Untersuchungen führt mich dabei zur Ablehnung einer allgemeinen Arteriolenverengerung aber zur Annahme von lokalen Gefäßspasmen, die an bestimmte Prädilektionsstellen (Abgangstellen der Arteriolen) gebunden sind. Auf den Blutdruck werden sich allerdings beide Abweichungen in gleicher Weise auswirken. Zu den passiven Erscheinungen der Wandschwäche, die zunächst am meisten imponieren, treten also lokale spastische oder organisch gewordene Verengerungen, so daß die von O. MÜLLER vertretene Vorstellung vom spastisch-atonischen Symptomkomplex in dem für die Hypertonie wichtigsten Bereich der Arteriolen seine Bestätigung findet.

Die Drucksteigerung der roten Hypertension entsteht also keineswegs wie bei der sekundären Schrumpfniere durch eine allgemeine Verengerung der terminalen Strombahn und ebensowenig dadurch, daß die Arteriolen der ganzen Länge nach allmählich zuwachsen wie bei der genuinen Schrumpfniere. Auch ist ein naheliegender Vergleich mit der vasculären Form der sekundären Schrumpfniere (RAYNAUD der Niere) nicht möglich, weil wir überall die Zeichen der Wandschwäche und nirgends die zerstörenden Folgen systematischer, langdauernder und ausgedehnter Arteriolenspasmen feststellen können. Man hat vielmehr den Eindruck, daß es sich beim roten Hochdruck um eine unkoordinierte Gefäßinnervation, eine Art von Vasoneurose handelt, die in gefährlicher Lokalisation im Arteriolenbereich, den wichtigsten Abschnitt des peripheren Gefäßsystems befallen hat. Dort führt diese Gefäßneurose zu wechselnden spastischen Zusammenziehungen an bestimmten Prädilektionsstellen, so daß ein schwer zu überwindendes Hindernis in den entscheidenden Abschnitt der terminalen Strombahn gelegt ist. Wenn ich daher unter den oben erwähnten Voraus-

setzungen von einer Vasoneurose spreche, so vertrete ich damit nicht die Ansicht, daß die oft nur regionär auftretenden Capillarveränderungen von entscheidender Bedeutung für das Zustandekommen des roten Hochdrucks sind, sondern bin der Überzeugung, daß erst die Beteiligung der Arteriolen die Blutdrucksteigerung herbeiführt. Aus dieser Auffassung heraus ergibt sich eine klare Scheidung aber auch vielgesuchte Beziehung zu der gewöhnlichen konstitutionellen vasoneurotischen Diathese (O. MÜLLER), mit der die Hypertension oft kombiniert ist.

Ich weiß wohl, daß mir durch die Beschränkung meiner Untersuchungen auf die Nierengefäße Zurückhaltung auferlegt ist, trotzdem glaube ich auf Grund meiner Ergebnisse den Standpunkt mit Beweiskraft vertreten zu können, daß die konstitutionelle Hypertension eine vor allem im Arteriolenbereich sich auswirkende Gefäßneurose darstellt, die mit ihrem spastisch-atonischen Symptomenkomplex der „eigentlichen" Vasoneurose verwandt und ihr auch im Hinblick auf die konstitutionelle Bedingtheit und Vererbbarkeit an die Seite zu stellen ist.

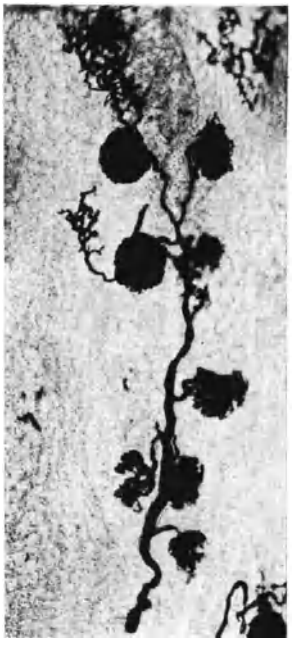


Abb 125. Geringgradige langwellige Schlängelung. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 30fach.

5. Die Schlängelung der kleinen und kleinsten Arterien.

Ehe ich in der Besprechung der weiteren Nierenerkrankungen fortfahre, möchte ich auf die verschiedenen Formen von Schlängelung der Arteriolen näher eingehen, die wir bisher kennengelernt haben. Sie sind bei näherer Betrachtung für die einzelnen Krankheiten recht charakteristisch und geben uns einen Begriff von der Gestaltung und Wirkung der jeweils herrschenden hämodynamischen Kräfte. Allerdings sind diese Kräfte für die Formgebung nicht allein maßgebend, denn auch die Rindenverschmälerung und etwaige Narbenbildung spielt eine große Rolle, aber angesichts der von uns herausgestellten Typen scheinen sie doch von ausschlaggebender Bedeutung. Bei der sekundären Schrumpfniere haben wir als Typus der Gefäßschlängelung die kurzwellige, den ganzen Interlobularisbaum erfassende Form festgestellt. Als wichtigstes Merkmal zeigt sie in der Regel noch eine Drehung um die eigene Achse, so daß ein korkzieherartiger oder schraubenförmiger Verlauf zustande kommt (Abb. 94, 128 a). Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß diese Gestaltung dem Blutstrom den geringsten Widerstand bietet und als die natürliche Reaktion einer elastischen und gesunden Arterie anzusehen ist, der durch Rindenschrumpfung eine starke Verkürzung aufgezwungen wird — korkzieherartige Verkürzungsschlängelung — (vgl. auch die hydronephrotische Schrumpfniere). Da es sich bei der sekundären Schrumpfniere in der Regel um jüngere Menschen mit elastischem Arteriensystem handelt, so verstehen wir auch, weshalb dieser Reaktionstypus gerade hier so häufig in Erscheinung tritt. Sobald aber die Elastizität verloren geht, kann sich eine solche Drillung nicht mehr so schön



Abb. 126. Langwellige Verlängerungsschlängelung. Schnittdicke 360 μ, Vergrößerung 21fach.

herausbilden, gleichzeitig sehen wir auch öfters Abknickungen im Arterienrohr eintreten. Bei dieser Darstellung habe ich absichtlich von denjenigen Interlobulararterien abgesehen, die durch Narbenzug nach allen Richtungen des Raums verzerrt sind.

Während also bei der sekundären Schrumpfniere die Schlängelung in erster Linie durch die Rindenschrumpfung bedingt ist, beobachten wir bei der genuinen Schrumpfniere trotz oft gleich starker Schrumpfung des Organs nur eine geringgradige und uncharakteristische Schlängelung vom langwelligen Typus (Abb. 125 und 48). Dieser Unterschied allein beweist schon, daß bei dieser vaskulären Form *zuerst* eine Rückbildung der Gefäße eintreten muß, die dann erst die Schrumpfung des Organs nach sich zieht. Es ist unmöglich, daß sich eine normale Interlobularis auf die Hälfte oder ein Drittel ihrer Länge und Stärke *ohne* wesentliche Schlängelung zurückzieht, wenn nicht der Rückbildungsprozeß vom Gefäß selbst ausgeht. Dementsprechend finden wir auch die korkzieherartige Schlängelung hier nur selten angedeutet und wenn sie schon da ist, dann scheinen noch intakte Gefäße, vor allem die kleinen Vasa afferentia, davon befallen zu sein.

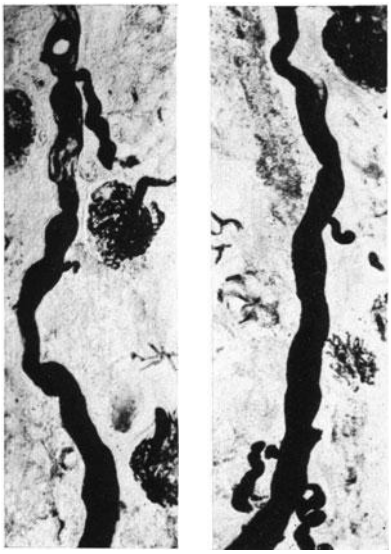
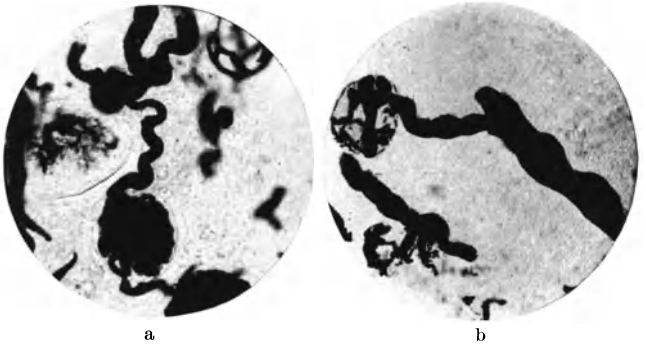


Abb. 127. Ausbauchende Wellung, die durch Ringsüberdehnung infolge ungleichmäßiger Wandschwäche entsteht. Schnittdicke 60 μ, Vergrößerung 55fach.

Als eigentliche Abnützungserscheinungen haben wir dann zwei weitere Typen kennengelernt: Einmal die langwellige Verlängerungsschlängelung, die durch Längsüberdehnung verursacht wird (Abb. 126). Sie ist meist leichter Art und kann durch eine etwaige Rindenverschmälerung verstärkt und betont werden. Dann jene geringfügige und ganz uncharakteristische Schlängelung — ausbauchende Wellung —, die durch Ringsüberdehnung infolge ungleichmäßiger Wandschwäche entsteht und von der vor allem die Arteriolen befallen werden (Abb. 127 und 128 b). Durch Zusammenwirken beider Faktoren entsteht das Bild eines vollkommen „ausgeleierten" Gefäßsystems (Abb. 118). Von

der anderen Form der Ringsüberdehnung, die zu lokalen spindelförmig-aneurysmatischen Erweiterungen führt, können wir absehen, da sie den Arterienverlauf nicht nennenswert zu beeinträchtigen pflegt. Dasselbe gilt für den Typus der gleichmäßigen Querrillung.

Bei der Hypertension treffen wir diese Typen einzeln oder zusammen an. Am häufigsten begegnen wir einem Kombinationstypus, der an ein und demselben Gefäß die verschiedenen Formen vereinigt. Dazu gesellen sich dann noch öfters die Zeichen der Elastizitäts- und Stabilitätsschwäche des ganzen Gefäßbaums, die in Abknickungen des Arterienrohres zum Ausdruck kommen. Ich brauche wohl kaum zu betonen, daß die aufgestellten Typen auch bei den verschiedenen anderen Krankheiten nicht immer in der geschilderten reinen Form ausgeprägt sind. Vielmehr sehen wir sie auch da nebeneinander auftreten oder sich kombinieren, weil gleichzeitig verschiedene Kräfte an der Gestaltung des Gefäßbaumes wirksam sind.



a b

Abb. 128a und b. a Korkzieherartige Verkürzungsschlängelung. b Ausbauchende Wellung, die durch Ringsüberdehnung infolge ungleichmäßiger Wandschwäche entsteht. Schnittdicke 60 μ, Vergrößerung 86fach.

Aus diesen Darlegungen können wir ermessen, was für gewaltige Umwälzungen sich gerade hier, in der Zone stärksten Druckabfalles, an den kleinsten Arterien vollziehen. Etwas Gleichartiges ist dem an den großen Arterien, die ja durch Bau und Lage in ihrer Reaktionsmöglichkeit weit mehr gebunden sind, nicht gegenüberzustellen.

6. Arteriosklerotische (benigne) Schrumpfniere.

Im Grunde genommen sind wir bei unseren bisherigen Beobachtungen schon da und dort auf die hier zu beschreibenden Gefäßveränderungen gestoßen. Sowohl bei der Hypertension als auch vor allem bei den Altersnieren haben wir stellenweise immer wieder ausgesprochene und reine arteriosklerotische Veränderungen angetroffen. Nirgends aber in dem Maße wie in dem folgenden Fall, wo die autoptische Diagnose ausdrücklich auf Arteriosclerosis renum gestellt wurde. Da der Verstorbene erst 47 Jahre alt war und keine Blutdrucksteigerung aufwies (RR. 110/75), so können wir angesichts der hochgradigen Veränderungen von einem ganz reinen Fall sprechen. Das relativ geringe Alter des Mannes deutet auf starke konstitutionelle Belastung (auch Aorten- und Coronarsklerose), zu der als disponierendes Moment ein chronischer Alkoholismus hinzutrat. Im übrigen war der Kranke an einer Lungen- und Bauchfelltuberkulose gestorben und der klinische Befund bot keinen handgreiflichen Anhaltspunkt für eine Nierenerkrankung. Wie unsere Bilder zeigen, war die Gefäßerkrankung nicht bloß bis zu den Arterien der Grenzschicht vorgedrungen, sondern so weit in den Gefäßbaum hineingekrochen, daß vielfältig auch die kleinsten Arterien und Arteriolen ergriffen waren. Damit fällt der Prozeß weitgehend in meinen

Beobachtungsbereich und wir können von einer Kombination von Arteriosklerose mit Arteriolosklerose sprechen, weil eine scharfe Grenze nicht zu ziehen ist.

Wenn ich im folgenden die Gefäßveränderungen schildere, so mache ich erneut darauf aufmerksam, daß wir in unseren Bildern Gefäßausgüsse vor uns haben, also das Innenrelief beurteilen. Wir sehen, daß die Sklerose die Aa. arciformes und interlobulares in verschiedenem Maße befallen und ihnen ein charakteristisches Aussehen verliehen hat (Abb. 129, 130 und 111 d). Die sonst glatten Konturen sind in zackige Ränder verwandelt, die einer Säge vergleichbar sind. Merkwürdigerweise ist an der Außenwand des Gefäßes davon kaum etwas zu bemerken. Die Zacken sind oft ungleichmäßig und unregelmäßig, meist aber spitzig, selten stumpf. An manchen Stellen springen gebogene Zacken schnabelförmig vor, als ob dort das Gefäß eingestülpt wäre. Ein Blick in das Gefäßinnere zeigt, daß die vorspringenden Zacken quer oder längsoval verlaufenden Furchen entsprechen, die nicht immer das ganze Gefäß umgeben. Die Furchen wirken so, als ob dort das Gefäß fixiert und ausgespannt würde. Manchmal ist die Ähnlichkeit mit der bei der Hypertension beschriebenen Querrillung auffallend (Abb. 119 und 120), so daß man an denselben Prozeß denkt. Die Vermutung liegt mindestens nahe, die Querrillung für eine Vorstufe der Arteriosklerose zu halten. Im allgemeinen ist aber die arteriosklerotische Zähnelung viel gröber und unregelmäßiger, zudem handelt es sich hier um scharfe vorspringende Zacken, dort meist um glatte, vorwölbende Ausbuchtungen. Je nach dem Grade der Intimawucherung und den sekundären Veränderungen von Verfettung und Verkalkung springen die zwischen den Furchen liegenden Arterienabschnitte mehr oder weniger stark ins Lumen vor. Diese polsterartigen Wandverdickungen sind knoten- oder plattenförmig vorgebuckelt; manchmal bilden sie auch ganze Ringe, die zu Stenosen, ja vollständigen Verschlüssen führen können (Abb. 111 d unten). Vor solchen Engen ist dann meistens das Lumen etwas erweitert. Im übrigen sind die starken Kaliberschwankungen



Abb. 129. Übersichtsbild der arteriosklerotischen Schrumpfniere. Glomerulusatrophie. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

ohnehin eine besondere Eigenschaft arteriosklerotisch erkrankter Gefäße. Weite Stellen wechseln mit engen und statt der natürlichen Verjüngung zum Wipfel

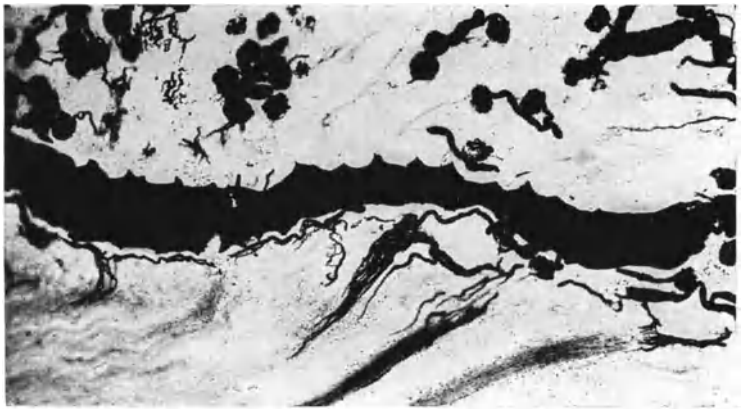


Abb. 130. Sklerosierte A. arciformis. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 20fach.

finden wir dort oft noch eine auffallende Verbreiterung (Abb. 129). Nach diesen Befunden ist wohl kein Zweifel, daß wir in Analogie zu K. DIETRICH ebenfalls eine „Querrunzelung" feststellen würden, wenn wir die Arterien der Länge nach aufschneiden. Soweit ich das Gefäßinnere überblicken kann, scheint mir auch eine „wellenförmige Fältelung" vorhanden, die ich zum guten Teil mit den Folgen der Wandschwäche in Zusammenhang bringen möchte. Stellenweise kann man das direkt an den Konturen unserer Gefäßausgüsse nachweisen. Ich glaube, daß es sich hier um eine Anpassung der Wandarchitektur an die veränderte Form der „ausbauchenden Wellung" handelt, auf die ich als Zeichen der Wandschwäche schon im Abschnitt Hypertension hingewiesen habe. Überhaupt treffen wir hier ähnliche, wenn auch schwächer ausgeprägte Abweichungen wie dort, allerdings mit dem Unterschied, daß bei der Hypertonie mehr die

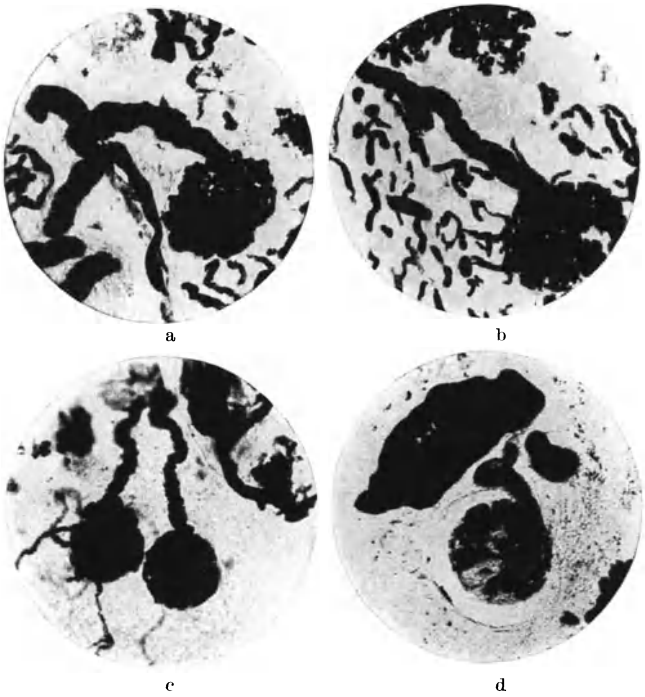


Abb. 131 a—d. a—c Sklerosierte Vasa afferentia. d Schlingenförmige Abknickungen eines Vas afferens mit atrophierendem Glomerulus. Vergrößerung 86fach.

Nachgiebigkeit der Gefäßwand im Vordergrund steht, hier die Starre. Wenn wir auf unseren Bildern die starren Besenreiser der Interlobulararterien ansehen, so wird uns das besonders klar, sie zeigen nicht mehr die weich geschwungenen Formen, sondern sind eckig und hart geworden. Es entspricht ebenfalls der allgemeinen Starre, wenn von Schlängelungen nicht viel nachzuweisen ist und da und dort Abknickungen des Gefäßbaumes festzustellen sind.

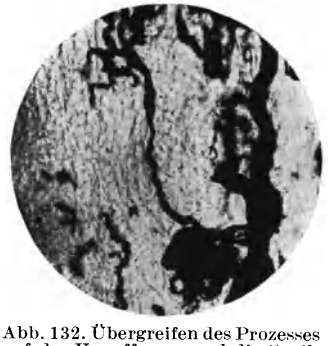


Abb. 132. Übergreifen des Prozesses auf das Vas efferens und die Capillaren. Ausbauchende Wellung der vorgeschalteten Arteriole. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 60fach.

Die Sklerose hat aber auch vielfach die Vasa afferentia ergriffen, so daß sie außer leichter Schlängelung noch zackige Konturen und Kaliberschwankungen aufweisen (Abb. 131a—c). Ausbuchtungen als Zeichen von Wandschwäche und vor allem die Starre, die vornehmlich durch die Versteifungsringe der vorspringenden Querleisten bewirkt wird, vervollständigen das Bild allgemeiner Gefäßabnutzung. Selbst vor den Vasa efferentia und Capillaren macht der Prozeß nicht Halt, denn auch dort sehen wir verschiedentlich zackige und höckrige Konturen (Abb. 132). Offensichtlich führen all diese Abweichungen im Bau der Gefäße zu erheblichen Strombahnhindernissen, so daß dort, wo die Arteriosklerose stark ausgeprägt ist, die Injektion des Capillarsystems nur sehr schlecht gelingt. Vielfach sind nicht einmal die Glomeruli vollständig injiziert, was darauf hinweist, daß sie im Leben allerlei Durchblutungsstörungen ausgesetzt sind. Damit hängt auch zusammen, daß die Vasa efferentia in den befallenen Bezirken durchweg recht dünn sind. Nach allem nimmt uns nicht wunder, daß eine allgemeine Glomerulusatrophie eintritt, die auch deutlich bei der Messung zum Ausdruck kommt (Größe schwankt zwischen 135—200 μ bei einer Durchschnittsgröße von 169 μ). Darüber hinaus stoßen wir häufig auf schwindende Glomeruli, die infolge Lumeneinengung vorgeschalteter Arteriolen an Ernährungsstörung zugrunde gehen (Abb. 131d). Eine ganze Anzahl von ihnen ist überhaupt nicht mehr injizierbar, hyalinisiert und teilweise auch verkalkt, so daß öfters nur noch eine kleine homogene Kugel übrig bleibt. Schließlich gehört zum Wesen der arteriosklerotischen Niere, daß bisweilen im Marklager Kalkablagerungen und verkalkte Zylinder vorkommen, wie uns das die Abb. 133 veranschaulicht.

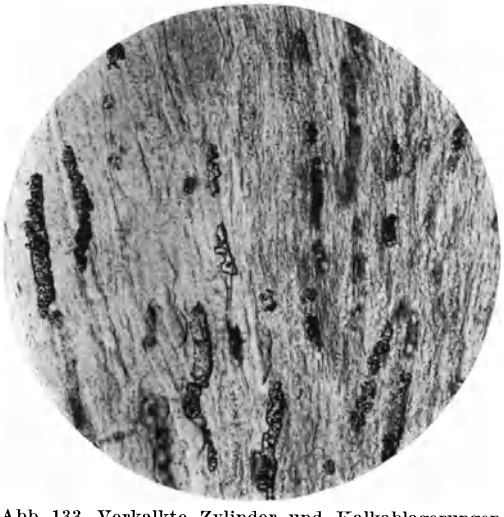


Abb. 133. Verkalkte Zylinder und Kalkablagerungen im Marklager. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 80fach.

Es hängt wohl mit der ungleichmäßigen Lokalisation der Arteriosklerose zusammen, daß trotz dieser hochgradigen Veränderungen im Leben keine

Blutdrucksteigerung bestanden hat. Auch das Capillarsystem zeigte im injizierten Bereich keine bestimmte Abweichung, jedenfalls nicht in der Richtung zum blassen Hochdruck, eher zum roten.

7. Hydronephrotische Schrumpfniere.

Als letzte Form von Schrumpfniere bringe ich diejenige, die auf eine Abflußbehinderung im Bereich der Harnwege zurückzuführen ist. Der Fall betraf einen 60jährigen Kranken, bei dem eine Prostatahypertrophie mit walnußgroßem, zapfenförmig in das Blasenlumen hereinragendem Mittellappen eine

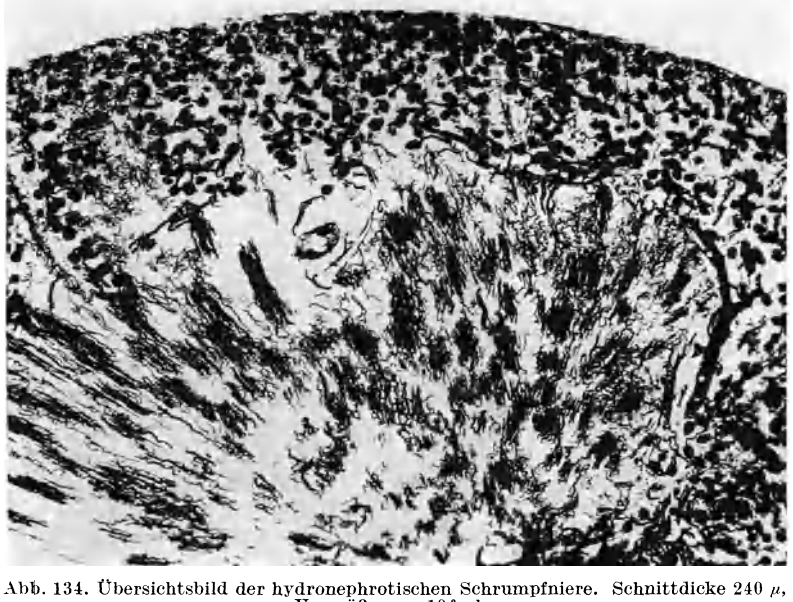


Abb. 134. Übersichtsbild der hydronephrotischen Schrumpfniere. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.

Art Ventilverschluß verursachte. Die Folge war eine riesige Balkenblase, die bei der Aufnahme in Nabelhöhe stand und einen Restharn von 750 ccm enthielt. Der Tod erfolgte an Retentionsurämie. Die Sektion zeigte eine ganz hochgradige Nierenschrumpfung mit relativ weiten Nierenbecken und -kelchen und plattgedrückten Papillen. Die außergewöhnliche Schrumpfung des Organs ist darauf zurückzuführen, daß zu der aufsteigenden Kanälchenverödung infolge Harnstauung noch die Folgen einer durch Arterio- und Arteriolosklerose bedingten Ernährungsstörung hinzutraten.

Die hier erhobenen interessanten Gefäßbefunde sind von folgender Natur: Auf den Übersichtsbildern (Abb. 134 und 135) sehen wir eine völlig veränderte Gefäßarchitektur. Am meisten springt in die Augen, daß in der stellenweise extrem verschmälerten Rinde eine Unmasse von kleinen Glomeruli dicht zusammengedrängt ist. Offenbar sind bei diesem Schrumpfungsprozeß — im Gegensatz zu allem anderen, was wir bisher gesehen haben — nur wenige Glomeruli zugrunde gegangen oder vom Blutstrom abgeschnitten, so daß jetzt ihre große Zahl auf kleinem Raum ganz eng zusammensteht. Demgegenüber

ist das zwischen den Knäueln liegende Parenchym der Harnkanälchen fast vollkommen erdrückt und die Markstrahlen sind kaum noch zu erkennen. Auch die Aa. interlobulares mit ihren Verzweigungen, die sonst das Gerippe des Gefäßbaums darstellen, heben sich nicht mehr deutlich im Gesamtbild ab. Das ist zunächst der Haupteindruck von dem etwas verwirrenden Bilde. Bei näherer Betrachtung ergeben sich dann folgende Einzelheiten. Im Groben ist eine erhebliche Abweichung vom normalen Bauplan eingetreten. Vor allem die Aa. interlobulares mit ihrem sonst festgelegten Verlauf sind von der Umschichtung ergriffen und ziehen oft in ganz schräger Richtung zur Kapsel.

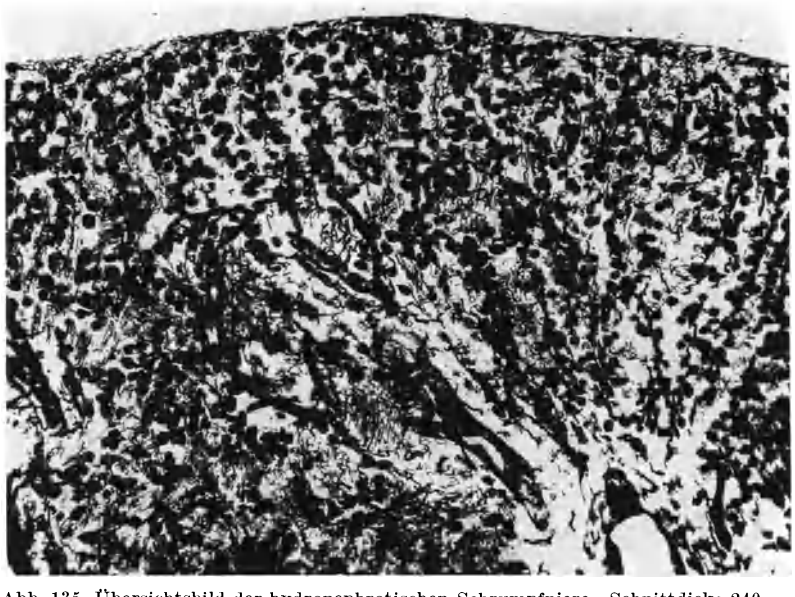


Abb. 135. Übersichtsbild der hydronephrotischen Schrumpfniere. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.

Stellenweise kommt es zu einer völligen Unordnung im Gefäßverlauf, so daß von dem ursprünglichen harmonischen Aufbau nichts mehr zu bemerken ist. Die Aa. interlobulares und die Vasa afferentia werden dann von dem Erkrankungsprozeß vornehmlich in zweierlei Richtung ergriffen. Sie gehen, in Anpassung an die Schrumpfung des Organs, in einen korkzieherartig geschlängelten Verlauf über, der nach meinen früheren Ausführungen die natürliche Reaktion eines gesunden Gefäßes auf die maximale Rindenverschmälerung darstellt (Abb. 136). Da in meinem Fall gleichzeitig noch eine Sklerose vorliegt, die Gefäße also nicht mehr die ursprüngliche Anpassungsfähigkeit besitzen, sondern durch eine gewisse Starre beschwert sind, so haben wir naturgemäß nicht immer jene elegant geschwungenen Formen wie wir sie früher bei der sekundären Schrumpfniere wiedergegeben haben. Das zweite Merkmal der Erkrankung ist die starke Wandverdickung und Lumeneinengung. Davon sind am stärksten die Interlobulararterien betroffen, ein Grund, weshalb die dünnen Gefäße sich in dem Glomerulusgewirr so schlecht abheben. Das Verhalten der Vasa afferentia ist in dieser Hinsicht weniger einheitlich, ihr Kaliber schwankt zwischen weit und eng.

Da die aufsteigende Nierenschrumpfung zu einer erheblichen Blutdrucksteigerung (RR. zwischen 165—230, renale Herzhypertrophie) geführt hatte, so sind die Veränderungen an den kleinen und kleinsten Arterien noch dadurch charakterisiert, daß zu der korkzieherartigen Verkürzungsschlängelung die bekannten Zeichen der Hypertonie — ausbauchende Wellung, Querrillung, kehlförmige Verengerung, Abknickung — hinzutreten. Der Eindruck der nephrogenen Hypertension wird durch ein zwar dicht gedrängtes aber doch dünnes Capillarsystem vervollständigt. Nur in den zusammengedrückten Markstrahlen ist das feine langgezogene Maschennetz durch einige dicke geschlängelte Stränge ersetzt (Abb. 137).



Abb. 136. Korkzieherartige Verkürzungsschlängelung (Interlobularis) bei hydronephrotischer Schrumpfniere. Schnittdicke 60 μ, Vergößerung 86fach.

Die außerordentlich kleinen Knäuel, die in ihrer Größe zwischen 100—200 μ schwanken, sind meist längs einer kaum sichtbaren



Abb. 137. Zusammengedrückter Markstrahl bei hydronephrotischer Schrumpfniere. Schnittdicke 60 μ, Vergrößerung 31fach.

Interlobulararterie dicht aufgereiht oder liegen stellenweise auf einem Haufen zusammen. Angesichts dieser großen Zahl von injizierbaren Glomeruli ist der

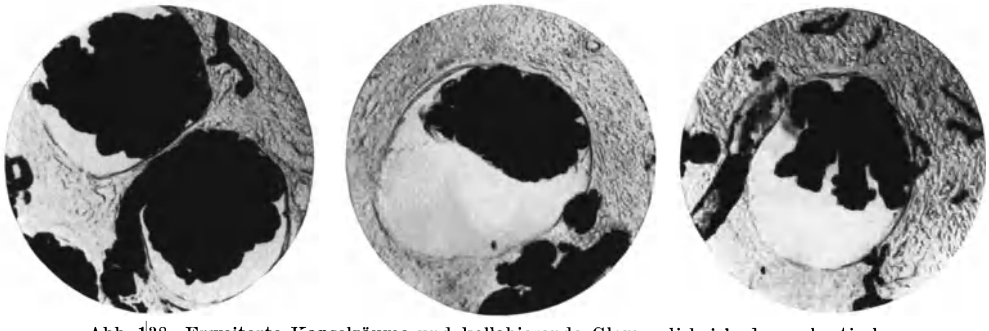


Abb. 138. Erweiterte Kapselräume und kollabierende Glomeruli bei hydronephrotischer Schrumpfniere. Schnittdicke 40 μ, Vergrößerung 130fach.

Tod an Urämie nur zu verstehen, wenn die Knäuelfunktion gestört ist. Die durch Harnstauung bewirkte Kanälchenverödung hat diese Funktionsstörung

verursacht, für die die einwandfreie und allgemeine Glomerulusatrophie ein sichtbarer Ausdruck ist. Nur an wenigen geschützten (?) Stellen weisen größere Knäuel von 200—250 μ und erweiterte Harnkanälchen auf einen Kompensationsversuch hin. An vielen Glomeruli können wir ohne weiteres die Auswirkung der Harnstauung feststellen und uns so den ganzen Vorgang rekonstruieren. Der Kapselraum erweitert sich und sein Schlingeninhalt wird an die Wand gedrückt (Abb. 138). Auffallenderweise kommt es aber nur selten zur eigentlichen Cystenbildung, so daß man annehmen muß, daß entsprechend dem aufsteigenden Prozeß die Harnkanälchen zuerst veröden, ehe der Glomerulus zugrunde geht. Überhaupt muß man sich wundern, wie lange die atrophierten Glomeruli trotz stärkster Schrumpfung des Organs sich erhalten und für den Blutstrom durchgängig bleiben — ihre unübersehbare Masse ist uns ein Zeugnis dafür.

8. Niereninfarkt.

Unter meinem Material befindet sich dann auch ein schöner Fall von multiplen Niereninfarkten, dessen wichtigste klinische und autoptische Daten ich in Kürze hier wiedergebe.

Der 29jährige Kranke litt an einer *Endocarditis lenta* mit polypöser Erkrankung der Mitral- und Aortenklappen. Er hatte zahlreiche, schon zu Lebzeiten festgestellte Embolien in verschiedenen Organen des Körpers. Bei der Sektion waren vor allem Infarkte in den Nieren, in der Milz und in den Lungen nachzuweisen; mikroskopisch fand sich eine embolische Herdnephritis mit Blutungen. Klinisch waren die ersten auf Nierenembolie hindeutenden Symptome 6 Wochen vor dem Tod vorausgegangen (Katharinenhospital Stuttgart, Prof. BECKMANN).

Die genauen Befunde in der Niere, wo sich Infarkte älteren und frischeren Datums befanden, beanspruchen unser besonderes Interesse. Durch Verschluß der kleinen Endarterien, insbesondere der Aa. interlobulares, war es, wie meist in der Niere, zu *anämischen Infarkten* gekommen. Die charakteristische Blutleere ist darauf zurückzuführen, daß durch den embolischen Verschluß der ernährende Blutstrom aufhört und die terminalen Gefäße durch Zusammenziehung sich entleeren. Die Verbindung mit dem angrenzenden Capillarnetz reicht nicht aus, um bei Absperrung der Endarterien einen genügenden Kollateralkreislauf zu ermöglichen. An unseren injizierten und aufgehellten Präparaten sind in den infarzierten Bezirken der Rinde folgende Eigentümlichkeiten festzustellen. Der Infarkt hebt sich deutlich durch eine blaßgelbe Farbe gegen das normale Gewebe ab, da keine Farbflüssigkeit eingedrungen ist (Abb. 139 und 140). In der Mitte des von der Durchblutung abgeschlossenen Gebietes, das sehr unregelmäßig, aber ziemlich scharf begrenzt ist, liegt der Nekroseherd. In ihm ist weder eine deutliche Gewebsstruktur noch eine Gefäßstruktur erkennbar. Nur da und dort liegen noch Reste von blutgefüllten Arteriolen und hochrote Glomeruli, die natürlich auch dem Untergang verfallen sind. Soweit noch blutgefüllte Gefäße vorhanden sind, hat sich in ihnen ein starrer, vielfach gebrochener Ausguß gebildet, der recht typisch ist. Ähnliche Beobachtungen kann man auch sonst machen, nur ist dieses Bild im Infarktbereich besonders schön ausgeprägt. Offenbar werden die nach Abfluß des Plasmas liegengebliebenen Erythrocyten durch Gefäßkontraktion zu einer solchen starren Blutsäule zusammengepreßt (Abb. 140). Zu beiden Seiten dieses Ausgusses ist meist ein deutlicher Saum von freiem Lumen sichtbar, der für eine später eintretende Gefäß-

erweiterung sprechen dürfte. Überall in den roten Bezirken sehen wir fein verstreute Körnchen von braunem Eisenpigment, die uns den Blutzerfall anzeigen.

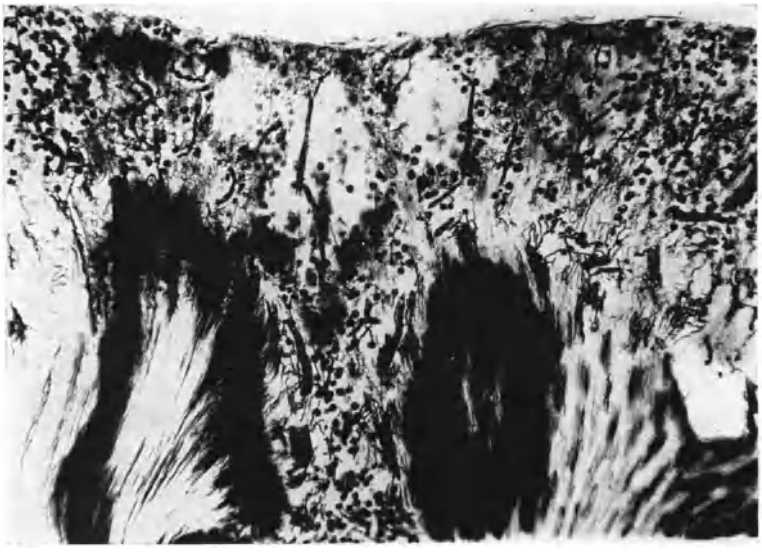


Abb. 139. Rindeninfarkte mit zugehörigen Markinfarkten. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 7,5fach.

Am Rande des Infarktes findet man den bekannten Streifen der reaktiven Hyperämie, der verschieden breit sein kann und sich in der Rinde, vor allem

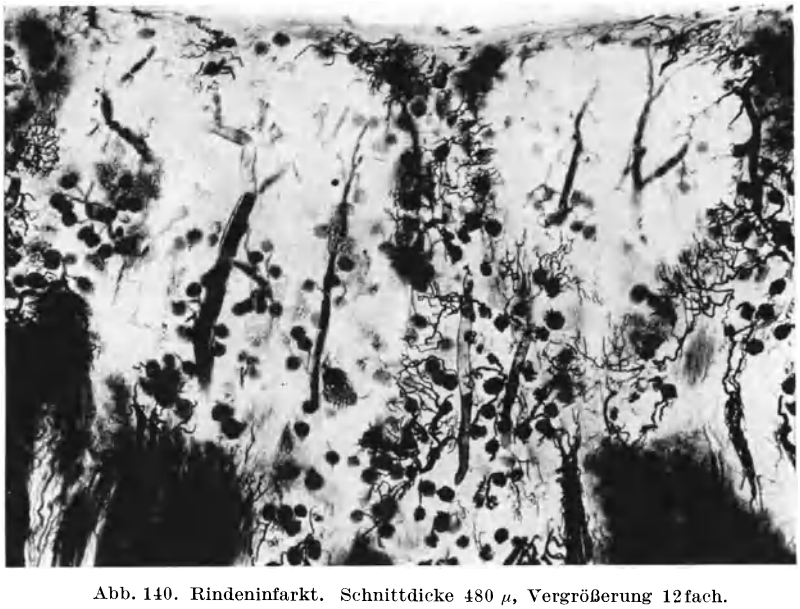


Abb. 140. Rindeninfarkt. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 12fach.

aber in der Pyramide schon makroskopisch durch seine rote Farbe abhebt (Abb. 139 und 140). Ringsum sehen wir extrem erweiterte, strotzend mit Blut

gefüllte Gefäße und an zahlreichen Stellen auch Blutungen, die auf starke Stromverlangsamung mit Diapedese schließen lassen. Die Blutungen sind unregelmäßig verteilt, scheinen aber dort am meisten entwickelt, wo stärkere Gefäße an das Sperrgebiet grenzen, also von oben her dicht unter der Kapsel und von unten her dort, wo eine intakte BERTINIsche Säule auf den Infarktherd stößt (Abb. 139). Auf unseren Bildern entspricht die schwarzfleckige, verschmierte Umrandung des Infarkts dieser Zone peristatischer und prästatischer Hyperämie (RICKER). Das mikroskopische Bild vermittelt uns noch einen besseren Eindruck von den Zirkulationsverhältnissen. Die vom Blutstrom abgeschnittenen Gefäße sind von Blutresten rotgefärbt, während die durchgängigen injiziert, also blaugefärbt sind. Die gestauten Gefäße und Glomeruli der Umrandung, die mit Blut vollgepfropft sind, haben sich zum größten Teil ebenfalls nicht mit der Farbflüssigkeit füllen lassen. Auf diese Weise entsteht ein kontrastreiches Bild zwischen den hochroten Gefäßen, Glomeruli und Blutungen des Infarktbezirks und seiner blaugefärbten gesunden Umgebung. Wir beobachten aber auch, daß an manchen Stellen blauinjizierte Vorsprünge in den Infarktherd hineinragen oder gar Brücken lebenden Gewebes denselben durchsetzen (Abb. 139 und 140). Vor allem dicht unter der Kapsel kann ein schmaler blauer Streifen frei bleiben, in dem der ernährende Blutstrom aus Kapselgefäßen und angrenzenden Bezirken genügt, um den drohenden Gewebsuntergang zu verhindern.



Abb. 141. Infarziertes Gefäß mit spasmusartiger Verengerung vor dem embolischen Verschluß. Höckrige Konturen.

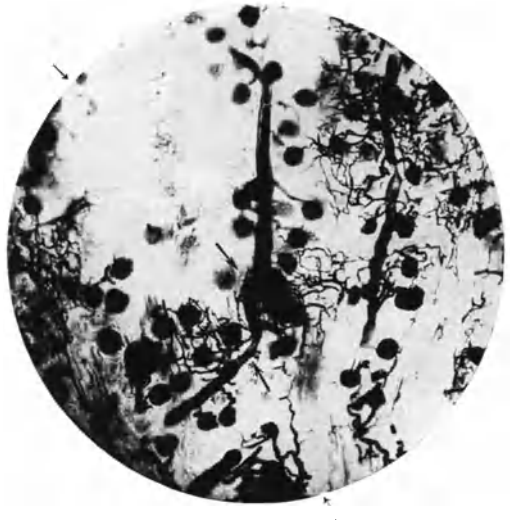


Abb. 142. Infarziertes Gefäß, wie Abb. 141, das sich wie ein unter Druck stehender Gummischlauch windet. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 20fach.

Einige interessante Beobachtungen an den verstopften Gefäßen verdienen noch besonders hervorgehoben zu werden. An verschiedenen Stellen haben wir den Ort des embolischen Verschlusses in unseren Präparaten aufgefunden (Abb. 141 und 142). Dort bot sich ein eindrucksvolles Bild, das zeigte, wie die blaue

Injektionsflüssigkeit bis zu einem bestimmten Punkt vordrang und dann in eine rote Blutsäule überging. Kurz vor der thrombosierten Stelle der Arterie springt eine mehr oder weniger starke spasmusartige Verengerung des Gefäßes in die Augen, die in großem Kontrast zu der hinter der Verstopfung liegenden Erweiterung steht. Es mutet an, als ob die Arterie durch maximale Kontraktion den fortwährenden Anprall der Pulswelle gegen den embolischen Verschluß auffangen und schützen wollte. Auch sieht man an anderer Stelle, wie sich das infarzierte Gefäß wie ein unter Druck stehender Gummischlauch windet (Abb. 142). Die Gefäßverengerung, die vor dem embolischen Verschluß liegt, können wir natürlich nicht als einen nach dem Tode noch nachweisbaren Spasmus ansehen, obwohl ohne Zweifel gerade in diesem Bereich eine spastische Arterienkonstruktion ausgelöst wird. Vielmehr dürfte es sich um organisch gewordene Gefäßveränderungen handeln, die unter Auswirkung des Gefäßverschlusses und als Folge lang dauernder spastischer Gefäßzusammenziehungen entstanden sind. Außerdem führt der embolische Verschluß in der vorgeschalteten Arteriole durch Druckwirkung zu Wandschädigungen, die in einer Verlängerungsschlängelung und Wandschwäche infolge Ringsüberdehnung zum Ausdruck kommen. Auch die Querrillung, die ich in diesem Fall als Ausdruck einer akuten Überdehnung ansprechen möchte, ist an verschiedenen Arterien in der Umgebung des Infarkts einwandfrei zu erkennen. Diese Reaktionen am arteriellen Gefäßsystem entsprechen ganz denen, die wir bei der Hypertension gesehen haben und sind mir ein neuer Beweis für die Richtigkeit meiner dortigen Deutung als Abnützungserscheinungen. Was bei der Hypertension in Jahren sich entwickelt hat, ist hier unter abnormen Kreislaufbedingungen in kurzer Zeit entstanden. Dabei zeigt sich, daß die Abgangsstelle des Gefäßes, die zur Kontraktion besonders befähigt ist, am stärksten betroffen ist (vgl. die kehlförmigen Verengerungen bei der Hypertension!). Schlängelungen, Lumenschwankungen und höckrige Konturen infolge Längs- und Ringsüberdehnung finden wir übrigens in den ganzen vorgeschalteten und benachbarten Gefäßen des Infarktes, ein Beweis dafür, daß in großem Umkreis die gröberen und feineren Gefäße durch übermäßige Belastung in Mitleidenschaft gezogen sind.



Abb. 143. Umbau des Capillarsystems im Infarktbereich. Schnittdicke 480 μ, Vergrößerung 20fach.

Am auffallendsten ist jedoch das Capillarsystem verändert. Die Capillaren haben ihre ursprüngliche Form verloren, am Rande des Infarktes ist nirgends mehr das charakteristische 4—6eckige Maschennetz erkennbar. Als wichtigstes Zeichen dieser völligen Umgestaltung im Gefäßbild sehen wir ein dichtes Gewirr von splitterförmigen Capillaren, die von allen Seiten wie spitze Nadeln in den Infarktbezirk hineinragen. An manchen Stellen dringen sie wie von einem

Kristallisationspunkt aus strahlenförmig in das Sperrgebiet ein (Abb. 143). Die zugespitzten starren Gefäßsprossen, die stichelförmig und konzentrisch auf den Nekroseherd gerichtet sind, erinnern lebhaft an das Capillarbild der sekundären Schrumpfniere. Allerdings kommt dort noch die Gefäßarmut hinzu, während hier durch Gefäßreichtum die Organisation des ausgeschalteten Gebietes angebahnt wird.

Die Veränderungen im *Marklager* sind dann besonders wichtig, weil sie aufs neue die Abhängigkeit des Pyramidenkreislaufs von dem der Rinde schlagend beweisen. Wir haben ja schon im normalen Teil festgestellt, daß die dortige Blutversorgung zu $^{9}/_{10}$ und mehr durch die Vasa efferentia (Art. rectae spuriae) der im untersten Drittel der Rinde gelegenen Glomeruli erfolgt. Ob nun der Embolus in der A. arciformis oder in ihren ersten Aufteilungen, den aus ihr hervorgehenden Aa. interlobulares sitzt, wir bekommen folgendes typische Bild: Es zeigt sich, daß entsprechend dem infarzierten Rindenkeil und ganz in Abhängigkeit von ihm, sich in der Pyramide gleichfalls ein glocken- oder kegelförmiges Infarktgebilde entwickelt, dessen Ränder durch die hyperämischen Büschelgefäße ganz eindrucksvoll markiert sind. Die stark erweiterten Büschelgefäße, die die geschlossene hyperämische Umrandung bilden, stammen von den untersten Glomeruli, die in der Zone reaktiver Hyperämie rings um die Spitze des Rindeninfarkts gelegen sind. Da von den Vasa efferentia dieser gestauten Glomeruli sich ganze Büschel von Markgefäßen ableiten, so ist diese hyperämische Zone im Mark besonders breit. Dadurch kann leicht ein hämorrhagischer Infarkt vorgetäuscht werden (Abb. 139). Im anämischen Zentrum des entstandenen Kegels tritt ebenfalls Nekrose ein, doch scheint sie nach meinen Eindrücken sich langsamer zu entwickeln als im infarzierten Rindenbezirk. Vermutlich spielen dabei die direkt aus der A. arciformis entspringenden Art. rectae verae noch eine Rolle. Liegt der embolische Verschluß in der A. interlobularis etwas weiter nach der Peripherie zu, so daß keine spuriaebildenden Glomeruli in den Infarktbereich der Rinde hereinfallen, so wird es gar nicht zur Bildung eines anämischen Zentrums und einer Nekrose kommen. In diesem Fall wird nur die Zone reaktiver Hyperämie in Form eines schmäleren Kegels erweiterter Gefäßbüschel sich ins Marklager projizieren (Abb. 139). Vom mittleren Drittel ab wird der Rindeninfarkt im allgemeinen überhaupt keine Auswirkungen auf das Marklager mehr zeigen.

9. Entwicklungsstörungen der Niere.

Ich bringe zum Schluß einige Gewebsmißbildungen der Niere, die vor allem bei folgendem Fall zur Beobachtung kamen. Es handelte sich um einen 68jährigen Kranken, der an einem ausgedehnten Netztumor mit Lebermetastasen zugrunde ging. (Mikroskopisch: Unreifes Carcinom mit Stellen sarkomatösen Charakters.) Die Niere zeigte fetale Lappung, sonst war äußerlich nichts Auffallendes an ihr festzustellen. Bei der Verarbeitung stellte sich aber heraus, daß zahlreiche kleine Cysten im Innern vorhanden waren; ihre Größe, Ausdehnung und Zahl scheint mir jedoch die Bezeichnung Cystenniere nicht zu rechtfertigen, ich spreche daher nur von multiplen Nierencysten. Außerdem zeigte auch der sonstige Bau bemerkenswerte Abweichungen von der Norm, die erst bei mikroskopischer Untersuchung unserer Schnitte zutage traten. Zwischen völlig normalen Rindenbezirken lagen solche, in denen der Gefäß-

baum sehr schwach entwickelt war und auffallend viele Zwergglomeruli dicht gedrängt zusammenstanden. Bei näherer Betrachtung war zu bemerken, daß die

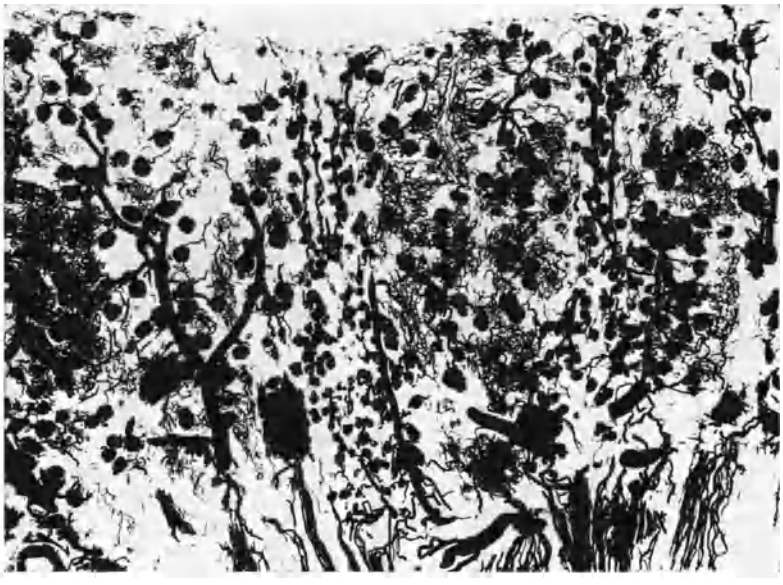


Abb. 144. Hemmungsmißbildung einer Niere mit fetaler Lappung, die rudimentären Bezirke liegen im Bereich der Lappungsfurchen. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.

rudimentären Abschnitte immer dort verteilt waren, wo die mehr oder weniger seichten Furchen der fetalen Lappung auf der Nierenoberfläche durchzogen.



Abb. 145. Hemmungsmißbildung einer Niere mit fetaler Lappung. Die rudimentären Bezirke liegen im Bereich der Lappungsfurchen. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 10fach.

Auf unseren Übersichtsbildern (Abb. 144 und 145) sehen wir ganz deutlich, wie sich der vollkommen normale Aufbau gegen einen auf embryonaler Stufe stehengebliebenen Bezirk absetzt. Der befallene Sektor reicht von der Rinde

bis zur Grenzschicht und dringt auch an verschiedenen Stellen in die BERTINIschen Säulen ein. Die Pyramide weist keine Abweichungen auf, scheint demnach von dieser Störung nicht betroffen zu sein. Nur ein Markfibrom als weitere Fehlbildung unterstreicht in Analogie zu anderen Fällen der Literatur die entwicklungsgeschichtliche Störung (RIBBERT, RUCKERT u. a.). Offenbar handelt es sich also um eine Hemmungsmißbildung der Niere, die im Bereich der Lappungsfurchen die Rinde durchsetzt. Eine ähnliche Beobachtung habe ich auch in einem zweiten Fall mit embryonaler Lappung machen können.

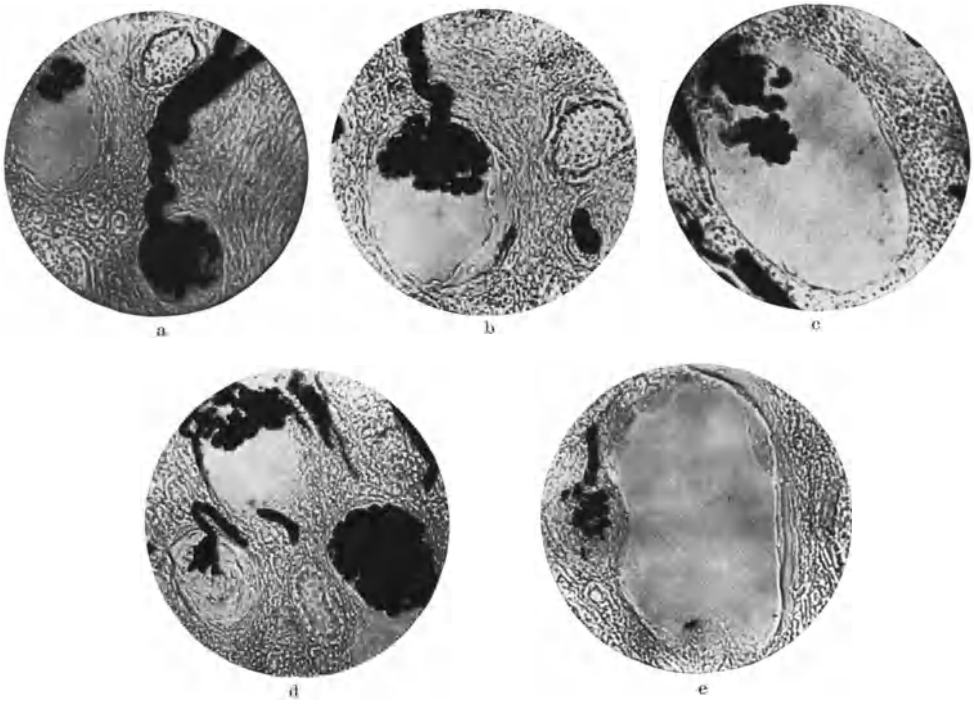


Abb. 146a—e. Sammelbild von Glomeruli aus dem Hemmungsbereich. Cystische Entartung. Bindegewebige und hyaline Umwandlung. Schnittdicke 40 μ, Vergrößerung 110fach.

Bei stärkerer Vergrößerung ergeben sich dann in dem Hemmungsbereich noch folgende Einzelheiten. Die sonst stattlichen Interlobulararterien sind zusammengedrängt, unregelmäßig und unvollkommen entwickelt und nur als feine Reiser erkennbar. Die von ihnen abgehenden Vasa afferentia sind entsprechend dünn und oft außerordentlich geschlängelt, manchmal richtig korkzieherartig gewunden. Auch die dichtgedrängten MALPIGHIschen Körperchen sind von besonderer Art, insofern ihre Größe 85—165 μ, also kaum die Hälfte normal entwickelter Glomeruli derselben Niere beträgt. Ihre Anhäufung und Größe entspricht etwa den Verhältnissen einer Neugeborenenniere. Diese Zwergglomeruli zeigen aber auch sonst Eigenheiten aus der frühesten Entwicklungszeit, wie wir sie etwa bei unseren Neugeborenen- oder Fetalnieren gesehen haben (Abb. 146 und 23, vgl. auch LUBARSCH und HERXHEIMER). Ihr Kapselraum ist auffallend weit und weist Übergänge zu cystischer Entartung auf, die wir gleich besprechen. Deutlich erkennbar ist öfters auch eine

Kapselverdickung und weitere bindegewebige Umwandlung der Glomeruli mit allmählichem Schwund des freien Kapselraumes. Konzentrisch angeordnete Bindegewebsschichten drängen die Capillarschlingen des Glomerulus zusammen, bis nur noch ein Stumpf vorhanden ist. Als Abschluß dieser Entwicklung sehen wir vereinzelt geschrumpfte Gebilde, in denen selbst der letzte Rest des Glomerulus verschwunden ist und die wir, auch ohne histologische Untersuchung, wohl als verödete hyalinisierte Glomeruli ansprechen dürfen (Abb. 146a, b, d). Dann haben wir in dem verbildeten Bereich verschiedene Arten von Zwillingsglomeruli angetroffen, wie wir sie schon in dem früheren Kapitel über Glomeruli (Abb. 26a und b) kennengelernt haben. Die Gewebsmißbildung setzt sich im allgemeinen scharf gegen die normal entwickelte Umgebung ab, so daß wir an ein und derselben Interlobularis normale und rudimentäre Zweige und Glomeruli beobachten können.

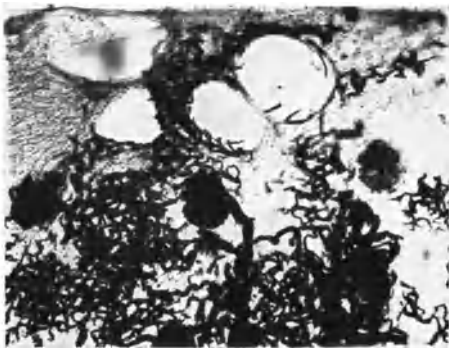


Abb. 147. Nierencysten dicht unterhalb der Kapsel. Schnittdicke 240 μ, Vergrößerung 30fach.

Schließlich finden wir im Hemmungsbereich die erwähnten Cysten, deren Größe etwa dem 1—3fachen Durchmesser eines Glomerulus entspricht (Abb. 146 und 147). Sie sind über die ganze Rinde verteilt, liegen aber vor allem in der fetalen Wachstumszone unter der Kapsel. Nur selten haben wir außerhalb des verbildeten Gebiets Cysten angetroffen. Dort, wo das Capillarsystem gut injiziert ist, sehen wir bei binokularer Betrachtung ein feines Korbgeflecht rings die Cysten umgeben. In den meisten Cysten befinden sich rudimentäre Glomeruli oder nur noch deren Reste in Form einiger weniger Capillarschlingen. Man kann auch schlingenarme Kümmerformen eines Glomerulus dicht neben einer solchen Cyste liegen sehen (Abb. 146e). Die allgemein angenommene Entstehung solcher Cysten aus dem freien Kapselraum der Malpighischen Körper ist damit gesichert, um so mehr, als wir ja alle Übergänge beobachten konnten. Außer dieser Art von Cysten gibt es dann auch noch andere, die einen Zusammenhang mit Nierenkörperchen nirgends erkennen lassen. Auf Grund ihrer länglichen Form oder ihrer Lage müssen wir da eine andere Entstehungsweise vermuten. Liegen sie in dem glomerulusfreien Streifen des Cortex corticis dicht unter der Kapsel (Abb. 147), so scheidet von vornherein ein Zusammenhang mit dem Glomerulus aus; kommt noch hinzu, daß mehrere, sich abplattend, eng aneinanderstoßen, so scheint mir das für eine cystische Erweiterung gewundener Harnkanälchen zu sprechen. Mit anderen Untersuchern nehme ich daher an, daß diese Form der Cysten einer Verlegung von Harnkanälchen ihre Entstehung verdankt. Unwillkürlich werden wir zu der Annahme gedrängt, daß zwischen der beobachteten fetalen Gewebsmißbildung und den auf ihrem Boden entstandenen Cysten ein enger Zusammenhang besteht. Ihr gemeinsames Vorkommen in unserem Falle legt nahe, daß auch die Ursache für diese Cystenbildung in einer kongenital angelegten Entwicklungshemmung mit ihren Auswirkungen zu suchen ist.

10. Schluß.

Mit der vorliegenden Schrift, die auf Anregung OTFRIED MÜLLERS durch Anwendung der SPALTEHOLZschen Methode einen neuen Weg der klinischen Gefäßforschung beschritten hat, ist vielfach Neuland erschlossen worden. Obwohl ich mir bewußt bin, daß es sich trotz des großen Materials und jahrelanger gründlicher Studien nur um ein Stückwerk handelt, glaube ich doch, daß die erzielten Ergebnisse ermutigend genug sind, um auch anderen eine Anregung zu geben. Ich bin überzeugt, daß ich als Kliniker auf dem mir zunächst fernliegenden Gebiet manches übersehen und nicht genügend ausgeschöpft habe. Der Fachgelehrte der normalen und pathologischen Anatomie wird mit noch größerem Gewinn sich dieser neuen Methode bedienen, besonders wenn er die histologische Untersuchung zur Ergänzung heranzieht. Auch bleibt es künftigen Versuchen vorbehalten, den langen und mühevollen Weg der SPALTEHOLZschen Methode in Verbindung mit dem Celloidinverfahren durch Anwendung der Gefrierschnittmethode abzukürzen.

Trotzdem habe ich die Arbeit auf mich genommen, weil mich die im binokularen Mikroskop geschauten plastischen Bilder immer wieder begeisterten und der lebendige Vergleich mit dem klinischen Bilde und die vom Krankenbett ausgehenden Kräfte dazu anspornten. Dazu kam die enge Zusammenarbeit mit dem Pathologen, die dem Ganzen den festen Grund gegeben hat. Für diese tatkräftige Unterstützung und das großzügige Entgegenkommen in der Überlassung des Materials möchte ich den Herren Professor SCHMINKE in Heidelberg, Professor GRAEFF in Hamburg und Professor DIETRICH hier in Tübingen, die im Laufe dieser Zeit die Leitung des hiesigen Pathologischen Instituts innehatten, wie auch Herrn Professor SIEGMUND vom Pathologischen Institut des Katharinenhospitals in Stuttgart meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Finanziell wurde nur durch die Unterstützung der *Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaften* die Arbeit ermöglicht. Sie bewilligte mir eine technische Assistentin, Fräulein M. HILDENBRAND, die mit fleißiger und geschickter Hand beim Injizieren, Schneiden und Photographieren überall das Werk gefördert hat.

Herrn Dr. SCHMEHLE, der mit seiner Doktordissertation wertvolle Vorarbeit leistete und ebenso Fräulein HERTNECK sowie den verschiedenen Mitarbeitern aus der Poliklinik, ihnen allen gebührt mein Dank.

Die vorzügliche Wiedergabe der für die Arbeit so wesentlichen Bilder durch den Verlag *Springer* spricht für sich selbst.

VI. Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips[1].

Von

KARL SINGER-Wien.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

Seite

Literatur 422
A. Einleitende Bemerkungen 452
B. Klinische und biologische Beobachtungen über die Wirkung des Antiperniciosaprinzips beim Morbus Addison-Biermer 453
1. Vorkommen des Antiperniciosaprinzips in tierischen Organen 453
2. Applikationsarten 455
3. Die Reticulocytenkrise 458
4. Die Wirkung auf das Knochenmark 463
5. Die qualitativen und quantitativen Veränderungen im morphologischen Blutbild 466
C. Die experimentellen Grundlagen der Theorien über den Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips 469
I. Die Erythropoese-Reiztheorie 469
1. Die Unterschiede in der Wirkung der Volleber und des Antiperniciosaprinzips bei den experimentellen Ernährungsanämien 469
2. Die Beziehung des Antiperniciosaprinzips zum Kupfer- und Eisenstoffwechsel 471
3. Kritische Bewertung der Lebertherapie bei verschiedenartigen klinischen Anämieformen und bei leberrefraktären perniziösen Anämien 475
4. Der Einfluß der Leberzufuhr auf die normale Erythropoese. Die tierexperimentelle Reticulocytenkrise als Testobjekt für das Antiperniciosaprinzip 479
II. Die Erythrolyse-Hemmungstheorie 482
1. Die Wege des Blutabbaus beim Gesunden 482
2. Die Bedeutung der Ernährungsfaktoren und der Thesaurierung 485
3. Die Wirkung der Volleber und des Antiperniciosaprinzips auf den normalen Farbstoffumsatz 487
4. Die Erythrolyse bei der perniziösen Anämie und ihre Beeinflussung durch das Antiperniciosaprinzip 488
5. Der Lebereffekt bei einigen experimentell erzeugten Störungen des Hämoglobinstoffwechsels 491
III. Die Antitoxintheorie 493
1. Antiperniciosaprinzip und Perniciosatoxin 493
2. Der phytotoxische Index von MACHT 495
3. Zur Frage der gastrointestinalen Intoxikation 495
4. Die perniziöse Anämie der Pferde und der Ratten. Die Erythrokonten SCHILLINGS 497

[1] Aus dem Physiologischen Institut der Universität (Vorstand: Prof. Dr. A. DURIG) und aus den med. Abteilungen des Kaiser Franz-Josef Spitals in Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. CZYHLARZ, bzw. Doz. Dr. G. HOLLER).

Seite
5. Die Bothriocephalus-Perniciosa des Menschen und des Huhns 498
6. Die experimentelle Saponinanämie 500
7. Gibt es doch eine unmittelbar toxisch bedingte perniziöse Anämie? . . . 502
IV. Die Substitutionstheorie 503
1. Die Beweise für die qualitativ veränderte Erythrocytenstruktur bei der perniziösen Anämie 503
2. Wirkt das Antiperniciosaprinzip beim Aufbau des Erythrocytenstromas oder bei der Hämoglobinsynthese mit? 504
3. Ist das Antiperniciosaprinzip mit einem der schon bekannten Vitamine oder Hormone identisch? 506
D. Die experimentellen Grundlagen der Lehre vom Entstehungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips und ihre Bedeutung für die Pathogenese der perniziösen Anämien 507
I. Die Beziehungen zwischen Achylie und Anämie. Der CASTLEsche Versuch 507
II. Wie wirkt die Magentherapie? 510
III. Physiologie des „intrinsic factor". 512
1. Vorkommen 512
2. Eigenschaften. Ist der „intrinsic factor" ein Inkret oder ein Ferment? 514
3. Die Methoden zum Nachweis des „intrinsic factor". Die Diagnose des Morbus Addison-Biermer aus dem Magensaft 517
IV. Physiologie des „extrinsic factor". 520
1. Vorkommen, Nachweismethoden und funktionelle Bedeutung 520
2. Die Beziehungen des „extrinsic factor" zum Vitamin-B-Komplex 523
V. Pathologie des „intrinsic factor" 525
1. Morbus Addison-Biermer 525
2. Die Graviditäts- und die Bothriocephalusperniciosa 527
3. Die Anämien bei den Erkrankungen des Verdauungstraktes 528
4. Polyglobulie. Wirkung der Splenektomie bei der Perniciosa 532
VI. Pathologie des „extrinsic factor" 533
Die Ziegenmilchanämie des Säuglings und die Bedeutung der experimentellen Ziegenmilchanämie der Ratte als Test für das Antiperniciosaprinzip 533
E. Nervensystem und Antiperniciosaprinzip 534
F. Zur Chemie des Antiperniciosaprinzips und des „intrinsic factor" 538
G. Anhang: Einige weitere Anwendungsgebiete der Lebertherapie. 544
H. Schlußbetrachtung 546

Literatur.

ADLER, A. u. BRESSEL: Urobilinogenbestimmungen im Stuhl und Harn. Dtsch. Arch. klin. Med. **155**.
— u. SACHS: Über Urobilin III. Z. exper. Med. **1923**, 31.
— u. L. SCHIFF: Einige Beobachtungen über die Wirkung der Leberdiät auf das Blutcholesterin. Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 282 (1928).
ADLER, H., F. SINEK u. F. REIMANN: Beitrag zur Ätiologie der perniziösen Anämie. I. Mitt. Z. klin. Med. **110**, 309 (1929).
ADLERSBERG, D.: Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **13**, Nr 11, 393 (1934).
ADLERSBERG u. GOTTSEGEN: Wirkung der Leberextrakte im Tierversuch. Arch. f. exper. Path. **142**, 323 (1929).
ALSTED, G.: Leberbehandlung bei Bartonellenanämie. Acta path. scand. (København.) **1934**, 119.
— On free hydrochloric acid in the stomach in pern. anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **82**, 288 (1934).
ALTHAUSEN, T., W. J. KERR and T. C. BURNETT: Liver extract in the treatment of hypertension. Amer. J. med. Sci. **177**, 398 (1929).
ANDERSON u. SPRIGGS: Minot-Murphy liver diet in Addisonian anemia. Lancet **213**.
ARINKIN: Fol. haemat. (Lpz.) **38** (1929).

Aron, Emile et René Bauer: Anemie experimentale chez le chien. Influence respective de la gastrectomie totale et des dérivations pancréatique, biliaire et duodenale. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 1065 (1933). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **72**, 431 (1933).
Ashford, B. K.: An evaluation of liver extract in the treatment of the anaemia of sprue. J. amer. med. Assoc. **91**, 242 (1928).
— The anemias of sprue. Arch. int. Med. **1930**, 45.
— The differential diagnosis of sprue and p. a. Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 294 (1932).
Askanazy: Zit. nach Schauman-Saltzman.
Auersperg, Alfred: Funic. Myelose bei achyl. Chloranämie. Wien. med. Wschr. **1932**, 334—341.
— Wien. Ges. inn. Med. **1932**.
Balzer jr., M. Benjamin, James Brodley III and Warfield T. Longcape: The effect of liver therapy on the neurol. manifest. of p. a. Amer. J. med. Sci. **184**, 1—24 (1932).
Barer, Adelaide and C. W. Baldridge: Effect of liver-extract on basal metabolism in p. a. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 872 (1929).
Barlow, O.: The influence of beef muscle, beef liver and liver extract on the anemia of fasting and of rice disease in pigeons. Amer. J. Physiol. **91**, 429 (1930).
— The influence of Vitamine B on the inanition anaemia and bacteriemia of rice disease in pigeon. Amer. J. Physiol. **93**, 161 (1930).
Barnett, Charles W.: The significance of the gastric secretions in p. a. Amer. J. med. Sci. **182**, 170 (1931); Kongreßzbl. inn. Med. **63**, 432 (1933).
— The treatment of p. a. with digested liver. J. amer. med. Assoc. **99**, 556 (1932).
— The significance of the gastric secretions in p. a. Amer. J. med. Sci. **184**, 24 (1932).
Barone, V. J., A. Costa e G. Patomba: Sui risultati della somministrazione di stomaco e di fegato nell' anemia di Biermer. Giorn. Accad. Med. Torino **94**, 117 (1931).
Barron: J. amer. med. Assoc. **92** (1929).
Barta, J.: Die Bedeutung der Sternalpunktion der Anämien und über die Beeinflussung des Knochenmarks durch Leberbehandlung. Dtsch. Arch. klin. Med. **171** (1931).
Bartelmai, Herbert u. Fritz Mainzer: Über die Wirkung von Leber- und Magenschleimhautextrakten auf das rote Blutbild beim gesunden und sekundär anämischen Menschen. Med. Klin. **1931 II**, 1591.
Basch, Fritz: Über den Wirkungsmechanismus der Lebertherapie beim Morbus Biermer. Med. Klin. **1928 II**, 1874.
Bauer, F.: Über die Löslichkeitsbedingungen des Eisens in Säuren als Grundlage für die Eisenresorption im Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **161**, 400 (1931).
Bauer, R.: Die schlagartige Wirkung der Lebertherapie bei hyperchlorämischen Zuständen. Ges. Ärzte Wien, 24. Nov. 1933. Münch. med. Wschr. **80**, 2032 (1933).
Beard, Stanley D., Guy W. Clark and Max Y. Moses: Standardisation of liverextract. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 13 (1928).
Beard and Myers: Bloodregeneration in nutritional anaemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1928**.
— — The action of iron supplemented with other elements upon the reticulocyte and red blood cell responce in the nutritional anemia of the rat. J. of biol. Chem. **92**, 42 (1931).
Beck, W.: Einwirkung der Leberdiät auf rotes Blutbild und Cholesteringehalt des Blutes. Klin. Wschr. **1928 I**, 26.
Becker, Gösta: Die Behandlung der perniziösen Anämie. Karlsbad. ärztl. Vortr. **10**, 123 (1929).
— Über die Behandlung der Bothriocephalusanämie mit Leber, Leberpräparaten und mit Magenpräparaten. Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 227 (1931).
Becker, Helunder u. Simola: Versuche mit Seyderhelms Bothriocephalin. Z. exper. Med. **48**, 204 (1925).
Beckmann, K.: Die antianämische Wirkung parenteral einverleibter Leberstoffe. Kongreßzbl. inn. Med. **52**, 421 (1929).
— Kongreß inn. Med. Wiesbaden, 1931.
Beebe, R. T.: Effect on idiopathic hypochromic anemia of beefsteak (Hamburger steak) digested with normal gastric juice. Arch. int. Med. **52**, 464 (1933).
— and G. E. Lewis: The maintenance dose of potent material in p. a. Amer. J. med. Sci. **181**, 796 (1931).

BEEBE, R. T. and M. M. WINTROBE: Diagnosis of obscure cases of p. a. Arch. int. Med. **51**, 630 (1933).
BELANOGOWA, N. S.: Über den Blutumsatz bei verschiedenen Anämien und die Beeinflussung derselben durch die Behandlung mit Bluttransfusion, Salvarsan, Arsen, Eisen und Leberdiät. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 297 (1928).
— Über den Einfluß der Darmmotilität auf den Urobilinogengehalt der Faeces und des Harnes. Dtsch. Arch. klin. Med. **170** (1931).
BENCE, J.: Die Rolle des Magens und der Leber in der Pathologie der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **126**, 127 (1933).
— Die Rolle des Kupfers in der Blutbildung. Z. klin. Med. **126**, 143 (1933).
— Die Rolle des Magens und der Leber in der Pathologie der perniziösen Anämie. Wien. med. Wschr. **1933 II**, 1055.
BENNETT, I., D. HUNTER and J. M. VAUGHAN: Idiopathic steatorrhoea (GEEs disease) a nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anemia. Quart J. Med. **1932 I**, 603.
BENSIS, W. et A. GOUTTAS: Anémie gravidique ayant evolué sous forme d'anémie pernicieuse guérie par accouchement prématurel. Sang **4**, 184 (1930).
— — Anémie gravidique grave guérie par méthode de WHIPPLE seule sans transfusion. Sang **4**, 279—283 (1930); **6**, 129 (1932).
BERGEL, A. u. F. KUMMER: Zur Morphologie der Erythrocyten nach Aderlaß. Med. Klin. **1933**, Nr 41.
BERGER, L.: Anaemia perniciosa nach Magenresektion. Med. Klin. **1931 I**, 171.
BERGLUND, HILDUNG, CHARLES H. WATKINS and RICH. JOHNSON: Significant difference in response of p. a. to fetal calf and beef liver feeding. Proc. exper. Biol. a. Med. **25**, 834 (1928).
— — — Statistical significance of erythrocyte counts during responses to liver extract in normal individuals. Proc. exper. Biol. a. Med. **25**, 835 (1928).
BERTRAM, FERDINAND: Klinisches zur Behandlung der Anämien mit Magenpräparaten. Klin. Wschr. **1930 II**, 2103.
— S. HORWITZ, E. WAHNCAU: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der peroralen Diabetesbehandlung. III. Mitt. Wirkung verschiedener Leberextrakte auf die diabetische Stoffwechsellage. Klin. Wschr. **1931 I**, 1162.
BIBERFELD: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit leberreicher Diät nach MINOT und MURPHY. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 51/52.
BINGOLD, K.: Hämolyse, Blutfarbstoffumbau, Blutfarbstoffzerstörung und Blutfarbstoffschutz. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, (1930); s. auch Handbuch der Allgemeinen Hämatologie. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
— Hämatinämie als Symptom der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1932 II**, 1423.
BIRKELAND, I. V.: Bothriocephalus anemia. Medicine **11**, Nr 1 (1932).
BITTERSOHL, HANS u. KARL NEIDHARDT: Über den Einfluß der Leberextrakte auf die Vitalspeicherung von Leber und Milz. Z. exper. Med. **86**, 854 (1933).
BIX, H.: Lebertherapie bei Ozaena. Wien. med. Wschr. **1928**, Nr 34.
— u. L. WECHSLER: Über die Beeinflussung der Galaktoseprobe durch Salyrgan. Med. Klin. **1933**, Nr 49.
BLOCK, R. J. and L. REED FARQUHAR: Studies on Vitamin G (B 2). I. Yeast and liver preparations as a source of vitamine G (B 2). J. of biol. Chem. **103**, 643 (1933).
BLOOMFIELD, ARTHUR L. and HARRY A. WICKOFF: The treatment of sprue with liver extract 343. Amer. J. med. Sci. **177**, 209 (1929).
BLOTNER, HARRY and WILLIAM P. MURPHY: The effect of liver in the blood sugar level. J. amer. med. Assoc. **92**, 1332 (1929).
— — Effect of certain liverextracts on the blood sugar of diabetic patients. J. amer. med. Assoc. **94**, 1811 (1930).
BLUHM, G.: Die Frage der Leberparenchymschädigung beim Morbus Biermer und ihr klinischer Nachweis. Fol. haemat. (Lpz.) **47**, 3, 185 (1932).
BLUM, LEON et L. VAN CANLAERT: A propos des anémies biermeriennes hépatorésistantes. Bull. Soc. med. Hôp. Paris **45**, 774 (1929).
BOCK, H. E.: Über ein neues einfaches Erythrocytenmeßgerät für praktisch-klinische Zwecke (Erythrocytometer). Klin. Wschr. **1933**, Nr 29, 1141.
— Zur Kritik des Erythrocytometers nach BOCK. Klin. Wschr. **1934**, Nr 9, 335.

Bock, H. E.: Über das Vorkommen makrocytärer Anämien bei Magencarcinomen. Med. Klin. **1934**, Nr 8.

Bode u. Weisswange: Einfache achlorhydrische Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 51, 1995.

Böhm: Die Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 739.

Bomskov, C.: Vitamin B_2 und Perniciosaschutzstoff. Münch. med. Wschr. **81**, Nr 15, 582 (1934).

Bomskov, C. u. Marga Auffarth: Anämiestudien am wachsenden Organismus. II. Mitt. Zur Frage der Bedeutung von Fettschädigung und von Vitaminmangel bei der Ziegenmilchanämie. Z. exper. Med. **89**, 804 (1933).

— u. H. Czerlinsky: Anämiestudien am wachsenden Organismus. III. Mitt. Osmotische Resistenz und Reticulocyten bei experimentellen alimentären Anämien. Z. exper. Med. **89**, 809 (1933).

Bonsdorff, B. v.: Lebertherapie bei Granulocytopenie. Klin. Wschr. **1934**, 1079.

Borgbjaerg u. Lottrup: Blutuntersuchungen bei der Achylie, speziell mit Rückblick auf die perniziöse Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 539 (1929).

Boros, J. v.: Über Makrocytose. Wien. Arch. inn. Med. **1927**.

— Die Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. **42**, 635 (1932).

Borst u. Königsdörffer: Untersuchungen über Porphyrie. Leipzig 1929.

Boyd, W.: The relationship of polycythaemia to duodenal ulcer. Amer. J. med. Sci. **187**, 389 (1934).

Bratz, Klaus: Beitrag zur Leberbehandlung der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 13 (1930).

Breitenbach, G.: Stoffwechselversuch nach totaler Magenresektion. Münch. med. Wschr. **76**, 1920 (1929).

Bremer, F. W.: Zentralnervensystem und perniziöse Anämie. Erg. inn. Med. **41**, 143 (1931).

— Pathogenese der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1932 II**, 1657.

Brill, J. C.: The specifity of the Minot-Murphy diet in p. a. J. amer. med. Assoc. **89**, 1215 (1927).

Brinck, J. u. P. Wichels: Über die Erscheinungsformen der Achylia gastrica und ihre Beziehungen zu der Bakterienbesiedlung des Magens. Z. klin. Med. **123**, 357 (1933).

Brown, McMaster und Rous: The relation of blood-destruction and the output of bile-pigment. J. of exper. Med. **37** (1923).

Brugsch, H.: Hyperchrome Anämie bei chronischer Pankreaserkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 199 (1932).

Brugsch, Th. u. Retzlaff: Blutzerfall, Galle, Urobilin. Z. exper. Path. u. Ther. **11** (1912)

Brumlik, J. u. J. Janousek: La masse sanguine dans l'anémie pernic. et ses modifications au cours du traitement par la méthode de Whipple. Arch. Mal. Coeur **24**, 65 (1931).

Buongiorno: Zit. nach v. Boros.

Burger, S. N. and J. Witts: Hypochromic anaemia in men. Lancet **226**, Nr 5770, 693 (1934).

Burgess, J. P. and J. E. Morgan: Effect of various stomach preparations in p. a. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 371 (1931).

Büttner, H. E.: Klinische und experimentelle Beiträge zur Wirkung injizierbarer Leberextrakte. Klin. Wschr. **1932 II**, 1218.

Cabot: Lehrbuch der Differentialdiagnose. Berlin: Julius Springer.

Calcar, R. P. van: Der magenlose Hund und die Achylia gastrica. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung und Ernährung. Leyden: van Doesburgh 1925.

Campbell and Conybear: Guy's Hosp. Rep. **72**, 265 (1922); **74**, 354 (1924).

Cann, Mc, W. M. S.: Effects of kidney on blood regeneration in pernicious anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25** 255 (1928).

Castellani, A.: Brief notes on the administration of liver, pancreas and stomach in sprue. J. trop. Med. **33** (1930).

Castellino Pietro: Dell'emolisi e della difesa antiemolitica epatica. Contributo allo studio della patogenesi e terapia dell'anemia pernic. e perniciosi forme. Fol. med. (Napoli) **16**, 9 (1930); Kongreßzbl. inn. Med. **57**.

CASTLE, W. B.: Observation on the etiologic relationship of achylia gastrica to p. a. I. The effect of the administration to patients with p. a. of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beefmuscle. Amer. J. med. Sci. **178**, 748 (1929).
— The etioglogy of pern. anemia and related macrocytic anemias. Ann. int. Med. **7**, 1 (1933).
— and BOVIE: A domestic liver extract for use in pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **92** (1929).
— and C. O. RHOADS: Observations on the etiology and treatment of sprue in Puerto Rico. Trans. Assoc. amer. Physiol. **47**, 245 (1932).
— F. H. L. TAYLOR: Intravenous use of liverextract. J. amer. med. Assoc. **96**, 1198 (1931).
— — Maximal reticulocyte responses from intravenous injection of a liverextract. Lancet **1931 I**, 857.
— and LOCKE: J. clin. Invest. **6** (1928).
— HEATH and STRAUSS: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pern. anemia. IV. A biologic assay of the gastric secretion of patients with pern. anemia having free hydrochloric acid and that of patients without anemia or with hypochromic anemia having no free hydrochloric acid, and of the role of intestinal impermeability to hematopoietic substances in pern. anemia. Amer. J. med. Sci. **182**, 741 (1931).
— and TOWNSEND: Observation on the etiologic relationship of achylia gastrica to p. a. II. The effect of the administration to patients with p. a. of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. Amer. J. med. Sci. **178**, 764 (1929).
— — and C. W. HEATH: Observation on the etiologic relationship of achylia gastrica to p. a. III. The nature of the reaction between normal human gastric juice and beefmuscle leading to clinical improvement and increased bloodformation similar to the effect of liver feeding. Amer. J. med. Sci. **180**, 305 (1930).
CAVO DE LUIGI: Azione dell' estratto di fegato sul contenuto in glycogemico epatico e sul metabolismo basale. Boll. Soc. Biol. sper. **7**, 344 (1932).
CHENEY, GARNETT and FRIEDRICH NIEMAND: The treatment of secondary anemia with secondary anemia liverextract and iron. Amer. J. med. Sci. **104**, 314 (1932).
— — A possible relationship of pancreatic insuff. to Addison Biermer anaemia. Arch. int. Med. **49**, 925 (1932).
CHVOSTEK, F.: Pankreasanämie. Hämochromatose. Wien. klin. Wschr. **31**, 121 (1918).
COGGESHALL, L. T.: Observations on the effect of dog's gastric juice in pernicious anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 1044 (1930).
COHN, E. J., TH. MCMEEKIN and G. MINOT: The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. IV. J. of biol. Chem. **87**, 49 (1930).
— — — The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. III. Amer. J. Physiol. **90**, 316 (1929).
COHN, E. J., G. MINOT, G. ALLES and W. SALTER: The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. II. J. of biol. Chem. **77** (1928).
COHN, EDWIN, G. MINOT, J. FULTON, H. ULRICHS, FL. SARGENT, J. WEARE and W. MURPHY: The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. I. J. of biol. Chem. **74**, 69—72 (1927).
COLLAZO, J. A. u. J. SANCHEZ-RODRIGUEZ: Vitamin B_2 und injizierbarer Leberextrakt. Klin. Wschr. **1934**, 736.
CONNER, H. M.: The treatment of pernicious anemia with swine stomach. J. amer. med. Assoc. **94**, 388, 606 (1930).
— The treatment of pernicious anemia with an aqueous extract of liver. Arch. int. Med. **45**, 702 (1930).
— The feeding of gastric tissue in the treatment of pern. anaemia. J. Amer. med. Assoc. **96** (1931).
— Extract of fish-liver in the treatment of p. a. Med. Clin. N. Amer. **15**, 1463 (1932); Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 47 (1932).
CONNERY, J. E.: The treatment of pernicious anemia with an extract of fishliver. Amer. J. Med. Sci. **180**, 603 (1930).
— and L. GOLDWATER: Studies on patients with pernicious anemia treated with massive dosis of liverextract. I. Amer. J. med. Sci. **180**, 609 (1931).
— — Parenteral use of liverextract in treatment of pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **98**, 1060 (1932).

CONNERY, J. E. and L. GOLDWATER: Studies on patients with pernicious anemia treated with massive dosis of liverextract. II. J. Labor. a. clin. Med. **17**, 1016 (1932).
— and N. JOLLIFFE: Studies on the acid deficite in pernicious anemia with report of a case showing return of free acid. Amer. J. med. Sci. **181**, 830 (1931).
CORELLI, F.: Diarree croniche opoterapia gastrica ed epatica. Minerva med. **2**, No 49 (1931).
— L'anemia ipocromica essenziale. Studio dell'achilia. Clin. med. ital. **1933**, No 7.
— Epatoterapia parenterale nell'anemia perniciosa. Minerva med. **1**, No 5 (1933).
CORNELL, B. S.: The etiology of pernicious anemia. Medicine **1927**.
— The effects of liver in the diet on the blood of normal persons. Canad. med. Assoc. J. **18**, 394 (1928).
COSIN, C. F. and A. F. HURST: A case of non addisonian anemia with achlorhydria resulting from gastrojejunostomy performed duodenal ulcer. Guy's Hosp. Rep. **80**, 414 (1930).
COSTA, A.: Il trattamento dell' anemia pern. con amino acidi. Haematologica (Palermo) **13 I**, 561 (1932).
CRANE, MARTIN P., ISABEL HOWARD and W. P. MURPHY: The effect of liverextract on the blood of normal persons. Amer. J. med. Sci. **180**, 803 (1930).
CROSETTI, LORENZ: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Leber bei der perniziösen Anämie. Med. Klin. **1929 I**, 694.
CURSCHMANN: Die Nervenstörungen der BIERMERschen Anämie und die Lebertherapie. Med. Klin. **1929**, 1764; Z. Neur. **54**, 165 (1929).
CUTHBERTSON, P. P., J. FLEMMING and E. M. K. STEVENSON: Certain preliminary observations on the treatment of anemia by tryptophan and histidine. Glasgow med. J. **116**, 201 (1931); Kongreßzbl. inn. Med. **64**, 381 (1931).
CZONICZER: Zit. nach v. BOROS.
DAKIN, H. D. and R. WEST: A tribasic acid present in liver convertible into pyrrole derivatives. J. of biol. Chem. **92**, 117 (1931).
DALAND, G. A. and C. W. HEATH: The life of reticulocytes. Arch. int. Med. **1930**.
DALLA VOLTA, A.: L'azione dell'opoterapia epatica nelle anemie gravi. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 431 (1929).
DAMASHEK, W.: Primary hypochromic anemia. Erythronormoblastic anemia. Amer. J. med. Sci. **182**, 520 (1931).
— Primary hypochromic anemia. J. amer. med. Assoc. **100**, 540 (1933).
DAMBLÉ, K.: Über die Atmung der roten Blutkörperchen bei Anämie. I. u. II. Mitt. Z. exper. Med. **86**, 595, 608 (1933).
— Einfluß des Thyroxins auf die Erythropoese. Klin. Wschr. **1933**, 497.
DANIELOPULO, D. u. R. BRAUNER: Die Wirkung des Cholins auf die Morphologie des Blutes. Z. klin. Med. **115**, 261 (1930).
DAVIDSON, L. J. P.: Pern. anemia with return of hydrochloric acid etc. Brit. med. J. **1933**, 182.
DAVIDSON, L. S. P.: L'anémie pernicieuse. Recherches expérimentales et cliniques. Sang **3**, 277 (1929).
— Observation on intramusc. liverextract therapy in the treatment of pern. anemia. Brit. med. J. **1932**, Nr 3710, 269.
— and J. G. MCCRIE: The phenomenon of reticulation and the alteration in size of the red blood corpuscles after liver therapy. Lancet **1928 II**, 1017.
DAVIDSON STANLEY: Pern. anemia with free hydrochloric acid in gastric contents. Duodenal ulcer perforation, operation, recovery. Brit. med. J. **1928**, Nr 3546, 1123.
— The aetiology of pern. anemia. A review of the factors concerned in its production. Edinburgh med. J. **35**, Nr 6, 322 (1928).
— Vitamine B in anemia. Lancet **1931 II**, 1395.
— I. G. MCCRIE and GULLAUD: Treatment of pern. anemia with liver and liver extract. Lancet **1928**, 1171.
DAVIES, D.: Studies on achlohydria and anemia. Quart J. Med. **24**, 447 (1931).
DECASTELLO, A.: Über vieljährige Remissionen nach Splenektomie bei perniziöser Anämie. Med. Klin. **1928 II**, 1671.
— Erfahrungen über die Behandlung der perniziösen Anämie mit dem Magenpräparat Ventraemon. Med. Klin. **1930**, 39.
— Die Grundlagen der Bluttransfusion. Wien. med. Wschr. **1931**, Nr 17/18.

DECASTELLO, A.: Empirik und Theorie der modernen Behandlungsmethoden bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Med. Klin. **1931**, 25.
DEHIO: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1892**. Zit. nach SCHAUMAN-SALTZMAN.
DEICHER, H.: Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. Klin. Wschr. **1932 II**, 1187.
DELBANCO: Zur Therapie des Heufiebers. Med. Welt **1933**, 562.
DENNECKE: Über den Stoffwechsel der Erythrocyten im anämischen Blute. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 1364.
— Über die Transfusionstherapie der BIERMERschen Krankheit. Münch. med. Wschr. **1926**, 937.
DENNIG, H.: Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 663.
DERRA, E.: Sauerstoffzehrung und Vitalgranulation bei perniziöser Anämie nach Leberdiät. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1494.
DECHAMPS, P. N. et A. FROYEZ: Anémie pernicieuse gravidique traitée par la méthode de WHIPPLE. Retour au chiffre globulaire normal sans interruption de la grossesse. Accouchement à terme d'un enfant vivant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, 143 (1928).
DEUSCH: Zur Pathogenese der Spinalerkrankung bei der perniziösen Anämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1926**, 273, 278.
DEUTSCH, WALTER u. E. WAGENFELD: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 73 (1931).
DIEHL, F. and J. KÜHNAU: Ist Vitamin B_2 der therapeutisch wirksame äußere Faktor beim Morbus Biermer? Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 149 (1933).
DIGGS: Treatment of sickle-cell anemia. Amer. J. med. Sci. **187** (1934).
DIVOUX: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Leberdiät. Fol. haemat. (Lpz.) **1930**.
DOMINICI, G. e G. OLIVA: Il ricambio emoglobinico nell'anemia pernic. in corso di trattamento organoterapico. Arch. Sci. med. **56**, 61—144 (1932).
— e G. PECORELLA: Studi sul comportamento della colesterinemia nelle emopatie. Giorn. Accad. Med. Torino **94**, 123 (1931).
— e G. PENATI: Il trattamento dell'anemia pernic. con tryptofano ed istidini. Giorn. Accad. Med. Torino **94**, 328 (1931).
DONATH, F.: Über die Galaktoseprobe bei der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **33**, 1380 (1932).
DONATI, A., L. MANGINELLI et E. TRAMONTI: La terapia gastrica parenterale nell'anemia pernic. Kongreßzbl. inn. Med. **63** (1931).
DRAPER, G. and A. L. BARACH: Studies in exp. anemia. I. The effect on rabbits of the injection of the haemolytic toxin of the Welch bacillus. J. clin. Invest. **4**, 507 (1927).
DUESBERG, RICH.: Wirkungsmechanismus der Leberdiät. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 38.
— Über die Anämien. I. Porphyrie und Erythropoese. Arch. f. exper. Path. **162**, 249 (1931).
— Über die biologischen Beziehungen des Hämoglobins zu Bilirubin und Hämatin bei normalen und pathologischen Zuständen des Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174**, 305 (1934).
DUYN, J. VAN: Macrocytic Anaemia in disease of the liver. Arch. int. Med. **52**, 839 (1933).
DÜRCK: Veränderungen im Zentralnervensystem bei Infektionskrankheiten usw. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 6.
DYKE, S. C.: The reticulocyte crisis and the serum bilirubin in pern. anemia. Lancet **1928**.
— Liver therapy in secondary anemia. Lancet **1929 I**, 1192.
— and JOAN GREENER: The reticulocyte crisis and the serum bilirubin in pern. anemia. Lancet **1928 I**, 1068.
— and STEWARD: Blood platelets in pern. anemia. Lancet **1931**.
EDERLE, W.: Supravitalfärbung und Reticulocytenzählung. I. Methodik. Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 15 (1933).
— Über die normale Reticulocytenzahl. Med. Welt **1933**, 31.
— u. H. KRIECH: Über die Wirkung des injizierbaren Leberextraktes nach GÄNSSLEN im Tierversuch. Klin. Wschr. **1931**, Nr 1, 25.
EDMUNDS and BRÜCKNER: J. of Pharmacol. **45**, 3 (1932).
EHRLICH, P. u. LAZARUS: Die Anämie. NOTHNAGELs Spezielle Pathologie und Therapie, 1898.
EHRSTRÖM: Bothriocephalus latus. Z. klin. Med. **105**, 106 (1927); **107**, 463 (1928).
EIMER, K. u. S. H. PREIDT: Agastrische Anämie. Arch. Verdgs.krkh. **51**, 145 (1932).

Elden, C. A. and McCann: Effect of ash of liver on blood regeneration in pern. anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 746 (1928).
Elders, C.: On the effect of my sprue diet in cases of Addisonian anemia and other cases of severe anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 166 (1927).
— Über die Schnelligkeit der Blutbildung bei schweren Anämien mit verschiedenen Diäten. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 84 (1928).
Elman and McMaster: Studies on urobilin physiology and pathology I—IV. J. of exper. Med. **41**, **42**, **43** (1925—26).
Elvehjem, C. A.: The preparation of standard acid hematin solutions from hemin. J. of biol. Chem. **1931**, Nr 1, 203.
— The relative value of inorganic and organic iron in hemoglobin formation. J. amer. med. Assoc. **98**, 1047 (1932).
— and E. B. Hart: Synthetic rations and hemoglobin building. J. of biol. Chem. **1931**, Nr 1, 37.
— — and W. C. Sherman: The availability of iron from different sources for hemoglobin formation. J. of biol. Chem. **1933**, Nr 1, 61.
— and A. R. Kemmerer: An improved technique for the production of nutritional anemia in rats. J. of biol. Chem. **1931**, Nr 1, 189.
— W. H. Peterson and D. R. Mendenhall: Hemoglobin content of the blood of infants. Amer. J. Dis. Childr. **46**, 105 (1933).
— and W. C. Sherman: The action of copper in iron metabolism. J. of biol. Chem. **1932**, Nr 1, 309.
— H. Steenbock and E. B. Hart: Ineffectiveness of purified glutamic acid as a supplement to iron in the correction of nutritional anemia. J. of biol. Chem. **1931**, Nr 1, 197.
Emile-Weil: Les cas d'anémies biermeriennes résistant au traitment hépatique simple ou mixte. Sang **1929**.
— Le traitement de l'anémie pernicieuse par l'insuline et les transfusions. Bull. Soc. méd. Hôsp. Paris **42** (1928).
Emmons: Zit. nach Bock.
Engel, H. u. P. Kaznelson: Über die Bedeutung der Regeneration und Hämolyse bei der perniziösen Anämie. Haematologica (Palermo) **9**, 257 (1928).
Engel, A. and G. Olin: Studies on bacterium coli in pern. anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **70**, 150 (1929).
Eppinger, H.: Die hepatolinealen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920.
Erlsbacher, O. u. Franz Kindermann: Die Saponinresistenz der Erythrocyten bei der perniziösen Anämie. Z. exper. Med. **75**, 454 (1931).
Erös, G.: Untersuchungen über die klinische und biologische Bedeutung der argentoffinen Zellen des Magen-Darmtraktes. I. Mitt. Wien. klin. Wschr. **1933**, 1119.
— u. St. Kunos: Über die Wirkung des Darmschleimhautextraktes auf die Bartonellenanämie der Ratten. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1227.
Essen u. Porges: Über die Nierenfunktion bei Anämien. Wien. Arch. inn. Med. **5**, 195 (1923).
Etinger, J. u. Arytuow: Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit leberreicher Kost (russ.). Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 202 (1929).
Eve, Fr. G.: The early diagnosis of pern. anemia by the halometer. Brit. med. J. **1929**, Nr 3575, 48.
Faber, K.: Perniziöse Anämie bei Dünndarmstrikturen. Berl. klin. Wschr. **1897**.
— and Gram: The association of achylia and anemia of different types in the members of the same family. Arch. int. Med. **34** (1924).
— u. A. Nyfeldt: Erg. inn. Med. **11**.
Fahr, Th.: Über die Beeinflussung der perniziösen Anämie durch Leberdarreichung vom Standpunkt des Morphologen. Virchows Arch. **273**, 864 (1929).
— Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kritik der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1931**.
Fairley, H. N. u. Pomfret Kilner: Gastrojejunocolic Fistula. Lancet **1931**, 1335
Faust u. Tallquist: Arch. f. exper. Path. **57** (1907).
Fausto, A.: L'epato terapia nella anemia secondaria. Policlinico **1931 I**, 873. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **63**, 263 (1931).

FELIX, K.: Über perniziöse Anämie und Leberstoff. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1919.
— u. H. FRÜHWEIN: Fraktionierung von Leberextrakten im Hinblick auf den antianämischen Stoff. Z. physik. Chem. **216**, 173 (1933).
FELLINGER, K.: Untersuchungen über das Verhalten der Dickdarmflora bei Anämien, insbesondere bei der BIERMERschen Krankheit. Wien. klin. Wschr. **1933**, 46.
— u. R. KLIMA: Untersuchungen über Anämien bei Lebercirrhose. Wien. klin. Wschr. **1933**, 1191.
— — Lebercirrhose und Anämien. Z. klin. Med. **126**, 547 (1934).
FENLON, R. L.: A diet for pernicious anemia. J. Jowa State med. Soc. **1921**, 11.
FERRATA, A. u. S. BOSELLI: Über die basophilen Substanzen, welche in den Erythroblasten und Erythrocyten in frischen und fixierten Trockenpräparaten enthalten sind. Fol. haemat. (Lpz.) **10**, 451 (1910).
FILO, E.: Die Wirkung der Leberbehandlung auf die Bildung und Ausscheidung der Gallenfarbstoffe bei perniziöser Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 368 (1931).
— Über Schwangerschaftsperniciosa. Fol. haemat. (Lpz.) **44** (1931).
FISCHER, E. u. F. VERZAR: Wirkung von Aminosäuren, anämischem Serum, Leberextrakt auf die Zahl der roten Blutkörperchen, verglichen mit der Wirkung auf Bilirubin. Z. exper. Med. **80**, 385 (1932).
FISCHER, H.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6, 1.
FITZHUGH, G. and E. L. PERSONS: Studies on red blood cell diameter. IV. The dicrease in the mean diameter of the reticulocytes and adult red blood cells in pern. anemia following liver therapy. J. clin. Invest **7** (1929).
FODOR, E. u. ST. KUNOS: Funktionsuntersuchungen des Pankreas bei der Anaemia perniciosa. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 93 (1932).
FONTANA, L.: Osservazioni sul midollo osseo esaminato in vivo in casi di anemia pern. Arch. Sci. med. **52**, 497 (1928).
— A proposito dei cosìdetti «eritroconti» discritti da SCHILLING nell'anemia pern. Arch. Sci. med. **53**, 65 (1929).
FONTÈS, G.: Les matériaux organiques de l'haematopoièse. Paris 1933, Editions de la Sc. Med. Pract.
— et L. THIVOLLE: Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hematopoièse sur la pathogénie des anémies. Sang **4**, 658 (1930).
— — La carence en tryptophane et en histidine envisagé comme pathogène de la maladie de BIERMER. Thérapeutique des anémies par supplemation de l'organisme en acide aminés haematogènes. C. r. Acad. Sci. Paris **191**, 1395 (1930).
— — Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par l'hémorrragie. Sang **1933**, 209.
FORAN, F. L., H. M. SHERFF, R. W. TRIMMER: Agranulocytose angina. Treatment by use of parenteral and oral liverextract. Preliminary report. J. amer. med. Assoc. **100**, 1917 (1933).
FOUTS, P. J., O. M. HELMER and L. G. ZERFAS: The haemapoietic response to intramuscular injections of concentrated human gastric juice. Brit. med. J. **1934**, Nr 3812, 141.
— KEMPF, GREEN and ZERFAS: J. Indiana State med. Assoc. **25**, 448 (1932).
FRANKE, K.: Reticulocytenzählung in der Zählkammer. Med. Klin. **1931**, Nr 12.
— Über die beste und wirtschaftlichste Behandlung der BIERMERschen Anämie. Klin. Wschr. **1934**, Nr 13, 127.
FRIEDEMANN u. DEICHER: Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. Klin. Wschr. **1930 II**, 1816.
FRIEDLÄNDER, E. u. E. STEINITZ: Über den Einfluß der Leberextrakte auf den Ablauf der Phenylhydrazinanämie. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 135.
FUKUDA KUTUKA u. TAKEMASA OKAZAKI: Über den Stickstoff- und Harnsäurestoffwechsel bei der Leberpräparatgabe. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **60**, 35 (1931).
FULST, K. u. M. FELLNER: Die Behandlung von Salvarsannebenwirkungen mit Hepatrat. Dtsch. med. Wschr. **59**, 1856 (1933).
FÜRTH, O. u. K. SINGER: Leberdiät und experimentelle Anämien. Z. exper. Med. **69**, 126 (1929).
— — Über die quantitative Bestimmung kleiner Urobilinogen- und Urobilinmengen in den Faeces. Z. exper. Med. **69**, 152 (1929).
GAISBOCK u. BAYER: Beitrag zur Toxikologie der Saponine. Wien. klin. Wschr. **1924**, 952.

Gänsslen, M.: Ein hochwirksamer injizierbarer Leberextrakt. Klin. Wschr. **1930**, 2099.
— Erfolge und Indikationen des injizierbaren Leberextraktes. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 46.
— Behandlung der perniziösen Anämie mit injizierbarem Leber- und Magenextrakt. Verh. 43. Kongr. dtsch. Ges. klin. Med. **1931**.
— Der derzeitige Stand unserer Kenntnis von der perniziösen Anämie und ihrer Behandlung. Med. Welt **1932**, Nr 46.
— Die Lebertherapie. Fortschr. Med. **1933**, Nr 28.
— Neuere Gesichtspunkte für die Diagnose und Behandlung der Blutarmut. Med. Welt **1933**, Nr 41.
Gantenberg, R.: Die Serumlipoide bei Anämien. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **72**, 428 (1933).
Gasparini: Zit. nach Adlersberg.
Gasperi, F. de: Sulla morfologia del sangue in alcune avitaminosi sperimentali. Kongreßzbl. inn. Med. **46**, 227 (1927).
Gebhardt, H. u. R. Cario: Wirkung von Magensaft und einigen Verdauungsprodukten auf Reticulocytenzahl und Blutregeneration. Dtsch. med. Wschr. **1932**, 19.
Ghedini: Zit. nach Peabody.
Gibson, G. R. and C. P. Howard: Metabolic studies in pern. anemia. Arch. int. Med. **1923**.
Gildea, E. F., E. E. Kattwinkel, W. C. Castle: Experimental combined system disease. New England J. Med. **202**, 523 (1930).
Gilroy Esmé: The Vitamin B content of commercial liver extract and stomach preparations. Lancet **291**, 1093 (1931).
Gitter u. Heilmeyer: Klin. Farbmessung. XI. Z. exper. Med. **77**, 594 (1931).
Glaessner, K.: Experimentelle Achylie. Klin. Wschr. **1925**, 34.
Glaubach, S. u. H. Molitor: Die diuresefördernde Wirkung von Leberextrakt bei niereninsuffizienten Hunden. Wien. klin. Wschr. **1929**, 1437.
Gloor, H. U.: Klinische Erfahrungen über die Behandlung der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 372 (1930).
Goerner, A. u. F. L. Haley: The nature of the depressor substance in heparic extract. J. Labor. a. clin. Med. **14**, 1047 (1929).
Goldberger: Public Health Rep. **40**, 54 (1925); **41**, 297 (1926).
Goldhamer, M. S.: The effect of ventriculin on the blood sugar level in patients with pern. anemia. J. clin. Invest, **11**, 641 (1932).
— Non-development of Eosinophilia in pern. anemia. Patients treated with desiccated stomach. Ann. int. Med. **4**, 1105 (1931).
— Glycolysis in the blood of patients with pern. anemia. J. clin. Invest. **12**, 583 (1933).
— Liver extract therapy in cirrhosis of the liver. Relation of liver dysfunction to non-storage of „anti-anemic" substance in producing a blood picture resembling pernicious anemia in a patient secreting free hydrochloric acid. Arch. int. Med. **1934**, 54.
— R. Isaacs and C. C. Sturgis: Short interval observations on the blood in pern. anemia after non-purified liver extract intravenously. Amer. J. med. Sci. **1933 I**, 84.
Goodall, A.: The treatment of pern. anemia by Marmite. Lancet **1932 II**, 781.
— and J. K. Slater: Treatment of disseminated sclerosis by liver. Brit. med. J. **1931**, Nr 3670, 789.
Görl, P.: Zur Frage der Bluttransfusion und der Lebensdauer transfundierter Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 311 (1926).
Gottsegen, G.: Neue Untersuchungen über Leberextraktwirkung bei der Phenylhydrazinanämie. Wien. klin. Wschr. **1934**, 462.
Gowan, Mc J. P. and R. D. Sinclair: A further method of estimating the potency of liver extract. Edinburgh med. J. **38**, 405 (1931).
— Subacute combined degeneration of the cord in primary anemia of the fowl. Brit. med. J. **1930**, Nr 8, 9.
— On the assaying of the potency of liver extract. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 676 (1931).
— The quantitative determination of the potency of liver extract. Arch. int. Med. **49**, 26 (1932).
Grafe, E.: Moderne Probleme der Krankenernährung. Med. Klin. **30**, Nr 15, 497 (1934).

GRAM, H. L.: A study of the development of pern. anemia. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 461 (1930).
GRASSHEIM, K.: Stoffwechseluntersuchungen bei perniziöser Anämie. Z. klin. Med. **111**, 601 (1929).
GRIVA, L.: L'epatoterapia nelle anemie. Arch. Sci. med. **1930**.
GROSSCURTH: Die Behandlung des Morbus Basedow mit Leberextrakt. Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 38, 1485.
GROSSMANN, M.: Neues Gebiet der Lebertherapie. Die Lipoidnephrose. Wien. klin. Wschr. **1928**, 450.
GRÜN, G.: Überempfindlichkeit gegen parenteral verabreichte Leberpräparate bei einem Fall von perniziöser Anämie. Wien. klin. Wschr. **1934**, Nr 24.
GRÜNFELD, N.: Über Kupfer-Eisen-Therapie in der Anämie des Kindesalters. Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 45, 1174.
GUHA, B. C.: Biochemic. J. **25**, 931, 945, 960 (1931).
— Dietary factors in Haemapoiesis. Brit. med. J. **1933**, Nr 3807, 1185.
— and L. W. MAPSON: The role of certain dietary factors in the formation of erythrocytes. Biochemic. J. **25**, 1674 (1931).
GUNN, J. A.: The aetiology and treatment of pern. anemia. Brit. med. J. **1933**, Nr 3776, 869.
GUTMANN, K. u. S. HORWITZ: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der peroralen Diabetesbehandlung. II. Die Wirkung der Leber auf den Kohlehydratstoffwechsel beim Diabetes mellitus. Klin. Wschr. **1931 I**, 591.
GUTTMANN, L.: Die Wirksamkeit der Magengewebsdiät auf die funikuläre Spinalerkrankung und auf die psychischen Störungen bei der perniziösen Anämie. Z. Neur. **137**, 354 (1931).
GUTZEIT: Schwere Anämien und Systemerkrankungen des Mesenchyms beim magenlosen Hund. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 44. Kongr. **1932**.
— Schwere Anämien nach totaler Magenresektion. Klin. Wschr. **1932**, Nr 11, 376.
— Die Gastroenteritis und ihre Folgeerscheinungen. I.—VI. Mitt. Münch. med. Wschr. **1932 II**.
— u. HERMANN: Zur Wirkung von Magenstoffen auf die perniziöse Anämie. Münch. med. Wschr. **1931**, 266.
GYÖRGY, F.: Beitrag zur Pathogenese der Ziegenmilchanämie. Z. Kinderheilk. **56**, H. 1.
— KUHN u. WAGNER-JAUREGG: Über Vitamin B_2. Klin. Wschr. **1933 II**, 1241.
HABS, H.: Zur Frage einer Lebertherapie des Diabetes. Klin. Wschr. **1931**, 935.
HADEN, R. L. and J. M. SINGLETON: Disturbances of menstruation due to simple achlorhydric anemia. Amer. J. Obstetr. **26**, 330 (1933).
HAENDL u. HAGEN: Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **1928**, H. 21, 73.
HAMMERSCHLAG, E.: Chloroprive Azotämie und deren Behandlung. Ges. Ärzte Wien, 24. Nov. 1933. Ref. Münch. med. Wschr. **80**, 2032 (1933).
— Zur Pathogenese und Therapie der extrarenal bedingten Azotämie. Wien. klin. Wschr. **1933**, 1469.
HANDOVSKY, H.: Über die Behandlung von Anämien mit Kupfer. Über eine Methode zum quantitativen Vergleich antianämischer Heilmittel und über ein neues Kupfer-Eisen-Eiweißpräparat. Klin. Wschr. **1932 I**, 981.
HANSEN, O.: Die Leberdiät bei BIERMERscher Anämie. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 203 (1929).
— O. STUB and V. FORBECK: Our experience in the treatment of pern. anemia with fishliver. Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 26 (1931).
HART, E. B., H. STEENBOCK, J. WADDEL, C. A. ELVEHJEM, E. v. DONK, B. M. RISING: Iron in nutrition. VII. Copper as a supplement to iron for haemoglobin-building in the rat. J. of biol. Chem. **77**, 792 (1928).
HARTFALL, ST. J.: The secretion of gastric juice in response to histamin in ADDISON's anemia. Kongreßzbl. inn. Med. **70**, 353 (1933).
— Some observations on achlorhydria and anemia. Brit. med. J. **1934**, Nr 3812, 136.
— Achlorhydria. A review of 366 cases. Guy's Hosp. Rep. **82**, 13 (1932).
— and L. J. WITTS: The intrinsic factor of Castle in simple achlorhydria anemia. Guy's Hosp. Rep. **83**, 24—36 (1933).
HARTMAN: J. amer. med. Assoc. **83**, 1976 (1924).
HARTWICH: Das Krankheitsbild der Agranulocytose. Erg. inn. Med. **41**, 202 (1931).

Hauck, L. u. H. Höcker: Zur Voraussage und Behandlung des Pemphigus vulgaris. Med. Klin. **30**, Nr 6, 192 (1934).
Hayem, G.: Remarques sur les modifications du sang produites par la cuve de foie ou de ses extraits dans les anémies. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44** (1928).
Heath, C., M. B. Strauss and W. B. Castle: Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia. J. clin. Invest. **6**, 1293 (1932).
Heath, C. W.: The interrelation of pern. Anemia and idiopathic hypochromic anemia. The study of a family in which both conditions occured singly and combined. Amer. J. med. Assoc. **185**, 365 (1933).
— Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage: Leber und Blutbildung. Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 391 (1934).
— and G. A. Daland: The life of reticulocytes. Arch. int. Med. **1930**.
Heath, E. A.: Pern. Anemia treated with liver diet and liver extract. J. amer. med Assoc. **1928**.
Hecht-Johannsen, A.: Achylia in pern. anemia after liver treatment. J. amer. med. Assoc. **12**, 1728 (1929).
Heeres, P. A.: Perniziöse Anämie und Leberdiät. Ref. Kongreßzbl. **50**, 651 (1928).
Heilmeyer, L.: Klinische Farbmessungen VIII. Z. exper. Med. **72**, 545 (1930).
— Blutfarbstoffwechselstudien I. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 123 (1931).
— Blutfarbstoffwechselstudien III. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 515 (1931).
— Die spektrophotometrische Bestimmung des Urobilins mit besonderer Berücksichtigung der Terwenschen Methode, zugleich eine Kritik der quantitativen Urobilinbestimmung überhaupt. Z. exper. Med. **76**, 220 (1931).
— Das Absorptionsspektrum des Bilirubins in Chloroform, Alkohol und Alkalien. Biochem. Z. **232**, 229 (1931).
— Blutfarbstoffwechselstudien IV. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 341 (1932).
— Blutfarbstoffwechselstudien V. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 628 (1932).
— Blutfarbstoffwechselstudien VI. Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 128 (1932).
— Zur Physiologie und Pathologie der Reticulocytenregulation. Verh. 45. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**, 113.
— u. W. Krebs: Spektrophotometrische Untersuchungen des Ehrlich-Pröscherschen Bilirubin-Azofarbstoffes und ihre praktische Anwendung, besonders zur quantitativen Bestimmung des Bilirubins im Blutserum. Biochem. Z. **223**, 352 (1930).
— — Die quantitative Bestimmung des Urobilins und Urobilinogens mit dem Zeisssschen Stufenphotometer. Biochem. Z. **231**, 393 (1931).
— u. W. Oetzel: Blutfarbstoffwechselstudien II. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 365 (1931).
— u. R. Westhäuser: Reifungsstudien an überlebenden Reticulocyten in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung der täglichen Hämoglobinproduktion in vivo. Z. klin. Med. **121**, 361 (1932).
— u. G. Will: Klinische Farbmessungen VII. Z. exper. Med. **67**, 111 (1929).
Heinsen, H. A. u. H. J. Wolf: Der Einfluß körpereigener Substanzen auf den Blutdruck beim Menschen. IV. Mitt. Die Wirkung von Leberpräparaten (Campolon, Degewop, Hepatrat und Hepatopson) bei intravenöser Verabreichung. Klin. Wschr. **13**, Nr 14, 523 (1934).
Held, J. C. and A. A. Goldbloom: Addison-Biermer anemia. Report of case showing allergic-like phenomena to liver extract. J. amer. med. Assoc **96**, 1361 (1931).
Helmer, O. M., P. J. Fouts and L. G. Zerfas: Pancreatic enzyms in pern. anemia. J. of biol. Chem. **100**, 53 (1933).
— — — Increased potency of liver extract by incubation with human gastric juice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 775 (1933).
— — — Gastro-intestinal studies. III. Determinations of enzymes on autopsy specimens from cases of pern. anem. and pellagra. Arch. int. Med. **53**, 675 (1934).
Henius, H.: Zur Kupferbehandlung der Anämien. Dtsch. med. Wschr. **59**, 1131 (1933).
Henning, H.: Untersuchungen über Beziehungen der Dünndarm-Coli-Besiedlung und der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Klin. Wschr. **1928 II**, 2190.
— Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 93 (1930).
— u. H. Brugsch: Verteilung des antianämischen Faktors in der Magenschleimhaut. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 18.

HENNING, H. u. G. STIEGER: Behandlung der perniziösen Anämie mit Magenschleimhautpräparaten. Klin. Wschr. **1930**, Nr 9, 2145.
HENRY, E. W. MC, E. S. MILLS and R. F. FARQUHARSON: The treatment of pern. anemia by intramuscular administration of liver extract. Canad. med. Assoc. J. **28**, 123 (1933).
HERRON, W. F. and W. S. MCELLROY: Analysis as a method for the preparation of therapeutically active substances in tissues. J. of biol. Chem. **100**, 53 (1933).
— and W. MCROY: The use of autolyzed liver in the treatment of pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **100**, 1084 (1933).
HERTER: Zit. nach KAHN und TORREY.
HESS-THAYSSEN: The „coeliac affection" — Idiopathic steathorroea. Lancet **1929**, 1086.
HEUBERGER, J. u. W. STEPP: Über die Saponinresistenz der roten Blutkörperchen des Menschen bei verschiedenen Krankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **106**, 525 (1912).
HITOJIRO, M.: Vergleichende Untersuchungen über die Blutregeneration verschiedener Substanzen. Kongreßzbl. inn. Med. **69**, 743 (1933).
HITTMAIER, A.: Rectale Lebertherapie. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 398.
HITZENBERGER, K.: Behandlung der perniziösen Anämie mit Schweinslunge. Ges. Ärzte Wien. Wien. klin. Wschr. **1931 I**, 591.
— Wien. Ges. inn. Med., Febr. **1932**.
HOCHREIN, M.: Über Anämien nach Magenresektion. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1327.
HOLBOLL, S. H.: Ein Fall von essentieller Thrombopenie mit Leberextrakt behandelt (dän.). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 370 (1930).
— Untersuchungen über den Einfluß der Lebertherapie auf die Größe der Blutmenge bei Patienten mit perniziöser Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **34**, 90 (1930).
— Behandlung der perniziösen Anämie mit getrocknetem Schweinemagen. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 54 (1931).
HOLLER, G.: Jod und Erythropoese. Z. klin. Med. **97**, 189 (1923).
— System der Anämien. Z. klin. Med. **103**, 1 (1926).
— Die Beurteilung des erythropoetischen Systems im Blutbild unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Wien. med. Wschr. **1928**, Nr 9/10.
— u. KUDELKA: Resultate von Bestimmungen des Erythrocytendurchmessers beim Menschen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. I., II., III. Dtsch. Arch. klin. Med. **154**, 165, 172 (1927); Fol. haemat. (Lpz.) **35**, 97 (1927).
— u. KULKA: Über die Makrocytose der Erythrocyten als charakteristisches Symptom im Krankheitsbild der Pancreatitis chronica interstitialis. Wien. klin. Wschr. **1927**, 26.
— H. MELICHER u. N. REITER: Menstruation und peripheres Blutbild. Z. klin. Med. **100**, 565 (1924).
HOLLOS: Zit. nach v. BOROS.
HOLST, A.: Über das Vorkommen eines filtrierbaren Mikroben im Blute der perniziösen Anämie. Kongreßzbl. inn. Med. **61**, 373 (1931).
HÖGLER u. FALTA: Ges. Ärzte Wien. Wien. klin. Wschr. **1930**, 344.
HUEBER, E.: Beitrag zur diuretischen Wirkung injizierbarer Leberpräparate. Med. Klin. **1932 II**, 1239.
HUNTER: Zit. nach SEYDERHELM.
HURST, A. F.: Restoration of gastric secretion in ADDISONS anemia by treatment of the gastritis. Guy's Hosp. Rep. **80** (1930).
— Achlorhydria and achylia gastrica and their connection with the ADDISONS anemia-subacute combined degeneration syndrome and simple (non-Addisonian) achlorhydric anemia. Quart. J. Med. **1**, 157 (1932).
— A case of Addison's anemia with subacute combined degeneration of the spinal cord and normal gastric secretion following chronic obstruction of the ileum. Kongreßzbl. inn. Med. **70**, Nr 6, 353 (1933).
HUTH, E.: Über die Wirkung der Nebennierenrinde und des Histamins auf die Blutzellregeneration. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 739.
— u. KESSLER: Behandlung der perniziösen und sekundären Anämien mit Leber und Leberextrakt. Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 58.
INTROZZI, P.: La terapia epatica e le sue applicazioni con particolare riguardo all anemia perniciosa. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **54**, 117 (1929).
ISAACS, R.: Diskussionsbemerkung. J. amer. med. Assoc. **91**, 933 (1928).

Isaacs, R. and C. C. Sturgis: Some newer remedies in the treatment of pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **95**, 585 (1930).
— — S. M. Goldhamer and F. H. Bethell: The use of liver extract intravenously in the treatment of pern. an. J. amer. med. Assoc. **100**, 629 (1933).
— — and T. A. C. Rennie: The treatment of pern. anemia with dessicated stomach. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 397 (1931); Amer. J. med. Sci., **180**, 597 (1930).
— — and M. Smith: Tapeworm anemia, therapeutic observations. Arch. int. Med. **42**, 313 (1928).
Isaak u. Möckel: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Saponins auf die hämatopoetischen Organe. Z. klin. Med. **72**, 231 (1911).
Istomanowa: Klinische Beobachtungen über vitalgranulierte Erythrocyten bei schweren Anämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **153**.
Ivy, A. C., J. E. Morgan, E. Farrel: The effect of total gastrectomy. Surg. etc. **53**, 611 (1931).
— O. Richter and M. S. Kim: Some experiments bearing on the etiology of pern. anemia. Amer. J. Physiol. **101**, 59 (1932).
Izar, G. et U. Polera: Epatoterapia e funzione splenica. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 304 (1931).
Jagić, N. u. Spengler: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
Jagić u. Klima: Anämien und Verdauungstrakt. Wien. Arch. inn. Med. **23**, 1 (1932).
— — Zur Therapie der perniziösen Anämie. Wien. klin. Wschr. **1930**.
Jakobs u. Scheffer: Quantitative Urobilinogenbestimmungen im Stuhl. Z. exper. Med. **44** (1925).
Jastrowitz, H. u. K. Neidhardt: Untersuchungen über Leberwirkung bei experimentellen Anämien. Z. exper. Med. **75**, 526 (1931).
Jedlicka, V.: Über die Lebertherapie und das Wesen der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 359 (1930).
— u. E. Teleğina: Über das neutrophile Blutbild bei der perniziösen Anämie im Lauf der Leberremission. Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 85 (1933).
— u. S. Varadi: Die Lebertherapie und der chronisch hämolytische Icterus. Z. klin. Med. **118**, 286 (1931).
Jeney, A.: The influence of proteinfree liver- and spleenextracts on the bloodregeneration. J. exper. Med. **1927**.
Johnson, R. and H. Berglund: Significance of reticulocytes as index of regeneration in different types of experimental anemias. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25** (1928).
Jones, N. W., B. J. Philipps, O. Larsell and H. T. Nokes: The haemapoietic effect of nuclear extractives in human anemias. Ann. int. Med. **2**, 603 (1929).
Josefson, A.: A new method of treatment-intraossal injections. Acta med. scand. (Stockh.) **81**, 550 (1934).
Josephs: Zit. nach Elvehjem.
Jungmann, P.: Über die Wirkungsweise der Leberdiät bei der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928 I**, 441.
Jürgensen, E.: Vergleichende Mikrokapillar- und Hautsekretionsbeobachtungen bei Blutkrankheiten. Dtsch. klin. Med. **172**, 233.
Kahn, M. C. and J. C. Torrey: A pernicious anemia like blood condition produced in monkeys with bacillus Welchii toxin. Proc. exper. Biol. a. Med. **823**.
Kämmerer, H.: Zur Methodik der Reticulocytenzählung. Münch. med. Wschr. **1932**, 308.
Kandel, E.: Ventriculin in the treatment of pern. anemia patients on meatfree diet. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 385 (1931).
Kapeller-Adler, R. u. A. Luisada: Über Extraktivstoffe der Leber. Biochem. Z. **269**, 397 (1934).
— u. E. Stern: Über die Fraktionierungsversuche von Basengemischen, insbesondere von Fleischextraktbasen, mit Permutit. Biochem. Z. **235**, 390 (1931).
Katsch u. Kalk: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. IV. Mitt. Zur Differenzierung der Achylien. Klin. Wschr. **1926 I**, 1119.
Kaznelson, Reimann u. Weiner: Achylische Chloranämie. Klin. Wschr. **1929**, 1071.
Keefer, C. S., K. K. Huang and C. S. Yang: Liver extract, liver ash and iron in the treatment of anemia. J. clin. Invest. **9**, 533 (1930).

KEEFER, C. S. and C. S. YANG: The role of the various vitamins in the production of anemia. Ref. Kongreßzbl. **55**, 371 (1930).
— — The treatment for secondary anemia. Arch. int. Med. **48**, 537 (1931).
KERTI, F.: Die Wirkung von Leber, Splenotrat und Ventraemon auf den Blutzucker. Wien. klin. Wschr. **1933**, 553.
KESSLER, F.: Über die Wirkung des Cholins auf die Blutregeneration. Wien. klin. Wschr. **1930**, 781.
KIM, M. S.: The effect of liver extract on bile pigment formation. J. Labor. clin. Med. **17**, 1223 (1932).
KLEIN, L. and J. F. WILKINSON: A new method of preparing a picrolonate from a picrate as a means of identification. The Analyst, Jan. **1932**.
— — Investigations on the nature of haemopoietin, the antianemic substance in hog's stomach. Biochem. J. **27**, 600 (1933).
KLIMA, R.: Zur Prognose und Therapie der funikulären Myelose bei perniziöser Anämie. Wien. klin. Wschr. **1931**, 1337.
KLOSTER, J.: Einige Erfahrungen über die Dosierung des Campolons bei der BIERMERschen Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) **79**, 475 (1933).
KNORR, K. v.: Die intestinale Coli-Zuckerzersetzung und die Ätiologie der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 32 (1930).
KNOTT, F.: Addison's anemia. The effect of treatment on the intestinal infection. Lancet **1928**, 968.
KOESSLER, K. K., S. MAURER, R. LOUGHLIN: The relation of anemia primary and secondary to vitamin-A deficiency. J. amer. med. Assoc. **1926 I**, 476.
KOLL: Zur Chemie des antianämischen Prinzips der Leber. Ref. Klin. Wschr. **1931**, 665.
KOLLATH, W. u. L. GIESECKE: Über ein Verfahren, die Entstehung von Reticulocyten bei Ratten zu studieren. Klin. Wschr. **6**, 231 (1933).
KOOLEMANS-BEYNEN, G. J. W.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **77**, 948 (1933).
KRAUSE, F.: Über das Versagen der Lebertherapie bei den funikulären Erkrankungen der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1929 II**, 2177.
KRISTENSON: Beobachtungen über das zahlenmäßige Verhalten der Thrombocyten bei Anemia perniciosa. Zit. nach v. BOROS.
KRJUKOFF, A.: Fol. haemat. (Lpz.) **35**, 329 (1928).
— Fol. haemat. (New York) **14**, 196 (1931).
KRUMBHAAR, E.: Thoughts on the morbid processus active in pern. anemia. Amer. J. med. Sci. **175**, 523 (1928).
KRÜGER, R.: Über eine einfache und zuverlässige Methode zur Überwachung des Behandlungserfolges bei perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **59**, 1855 (1933).
KÜHL: Experimentelle Untersuchungen über Blutumsatz und Urobilinogenausscheidung. Arch. f. exper. Path. **1924**, 103.
— Experimentelle und klinische Untersuchungen über Bluttransfusionen. Z. exper. Med. **45** (1925).
KÜHNAU, W.: Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit Duodenalsaft. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1772.
KUMAGAI u. SHIMIZU: Beiträge zur Kenntnis der Anaemia perniciosa gravidarum et puerperarum, besonders im Vergleich mit der BIERMERschen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 427 (1934).
KUNOS, ST.: Über die Ätiologie der funiculären Myelitiden. Wien. Arch. inn. Med. **22**, 29 (1931).
LABBÉ, M., R. BOULIN, L. BESANÇON et GOUYEN: Sur les effets de l'opothérapie hépatique dans une anémie grave posthemorrhagique chez une azotémique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**.
— PETRESCO et SOUILÉ: Un cas d'anémie de BIERMER hépatorésistant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1931**, 3.
LAMBLIN, P. et J. STEENHOUDT: Essai de traitement de l'anémie pernicieuse par des préparations d'estomac desséché. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **46**, 986 (1930); Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 54 (1931).
LANDAU, A. u. J. GLASS: Achylia gastropancreatica. Arch. Verdgskrkh. **46**, 193 (1929).
LANDSBERG: Vermehrung der vitalgranulierten Erythrocyten beim Morbus Basedow. Med. Klin. **1927**, 1757.

Laquer: Naturwissenschaften **1928**.
Larrabee, R. C.: The severe anemias of pregnancy and the puerperium. Amer. J. med. Sci. **1925**, 170.
Lasch u. Triger: Über das normale und pathologische rote Blutbild im höheren Lebensalter. Med. Klin. **1933 II**, 1346.
Lassen, H. C. A.: Spontaneous recovery from pern. anemia? Acta med. scand. (Stockh.) **82**, 588 (1934).
Lauda, E.: Über schwere anämische Zustände bei splenektomierten Ratten (perniziöse Anämie der Ratten). Klin. Wschr. **33**, 1587 (1925).
— Untersuchung über den Eisenstoffwechsel in seiner Abhängigkeit von Milz und Ovarien. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 189 (1926).
— Über Einschlüsse der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten. Klin. Wschr. **1926**, 30.
— Die Bartonellen. Übersichtliche Darstellung der beim Tier und beim Menschen vorkommenden Arten. Seuchenbekämpfung, Ätiologie, Prophylaxe und experimentelle Therapie der Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier, Bd. 1, S. 7. 1929.
— Bartonella. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8, S. 1073. 1930.
— Physiologie der Milz. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
— u. E. Flaum: Zur Frage der Erythrocyteneinschlüsse (Erythrokonten) Schillings beim Morbus Biermer. Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1737.
— u. Flaum: Zur Frage der innersekretorischen Funktion der Milz. Wien. klin. Wschr. **1930**, 36.
— — Studien über die Beziehungen der Milz zur Resistenz der Ratten gegen die infektiöse Anämie. Z. exper. Med. **73**, 293 (1930).
— u. E. Haam: Über ein neues, durch Splenektomie auslösbares Krankheitsbild bei weißen Mäusen. Z. exper. Med. **60**, 385 (1928).
Lawrence, R. D.: The action of liverpreparation on diabetes. Lancet **1930 II**, 1179.
Leader: Biochemic. J. **24**, 1172 (1930).
Leichtenstern: Zit. nach Schauman-Saltzman.
Leschke, E.: Die Magentherapie leberrefraktärer Fälle von perniziöser Anämie. Med. Klin. **1930 II**, 39.
Leszler, A. u. L. Pauliczky: Wirkung des Gänsslenschen Leberextraktes auf den Blutzucker. Z. exper. Med. **81**, 268 (1932).
Lichtenstein u. Landsberg: Quantitative Farbstoffbestimmung im Stuhl als Maß der Hämolyse. Z. klin. Med. **118**, 1 (1931).
— u. Terwen: Über Blutmauserung und Urobilinausscheidung. Dtsch. Arch. klin. Med. **149** (1925).
— — Eine vergleichende Untersuchung der Bestimmungsverfahren für Urobilin in den Faeces nach Charnass und nach Terwen. Dtsch. Arch. klin. Med. **149** (1925).
Lichtman, J. J.: Reticul. response to glutamic acid in pern. anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 153 (1931).
Lichtmann, E.: Über Erfolge mit Lebertherapie bei einem Fall von Kältehämoglobinurie. Med. Klin. **20** (1930).
Ligum: Zit. nach v. Boros.
Lind, T.: Über die Anisocytose bei perniziöser Anämie und ihr Verhalten nach Lebertherapie. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 15, 635.
Lindborn: Acta med. Scand. (Stockh.) Suppl. **34** (1930).
Lintzel: Zur Frage des Eisenstoffwechsels. II. Mitt. Eisen- und Blutfarbstoffbildung. Z. Biol. **87**, 97 (1928).
Lobenhoffer, W.: Über totale Magenresektion. Münch. med. Wschr. **81**, Nr 7, 241 (1934).
Lombardi, E.: Sulla etiologia dell'anemia pern. Ricerche sperimentali. Riforma med. **44**, 98 (1928).
— Azione della dieta di fegato sulla curva glycemica. Riforma med. **1930 I**, 7.
— La sindrome di Lichtheim. Minerva med. **1931**, 390.
Lottig, H.: Zur Frage der Beeinflussung des Rückenmarkes bei Biermerscher Anämie durch Leberdiät. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 808.
Lottrup, M. C. u. Kay Roholm: Veränderung im Blutbild nach Magenresektion mit besonderer Berücksichtigung der perniziösen Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) **80**, 243 (1933).

LÖWENBERG, W.: Perniziöse Anämie und Dünndarmflora. Dtsch. med. Wschr. (Lpz.) **1928 II**, 2148.
— Die Bedeutung der Bakterienflora des Intestinaltraktes für die Pathogenese der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **38**, 166 (1929).
— u. GOTTHEIL: Leberdiät bei 12 Fällen von perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1928**.
LUEHRS: Zit. nach VEDDER.
MACBRIDE and CARMICHAEL: Brain **42**, 268 (1925).
MACH, R. S.: Le Traitement de l'anémie pern. par la placenta. Sang **5**, 299 (1931).
MACHOLD, K.: Die Kupfer-Eisen-Behandlung der Anämien Erwachsener. Z. klin. Med. **127**, 27 (1934).
MACHT, D. G.: Studien über das Gift der perniziösen Anämie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **123**, 290 (1927).
— Pern. Anaemia. J. amer. med. Assoc. **89**, 753 (1927).
— and W. T. ANDERSON: Clinical and experimental studies on photo therapy in pern. anemia. J. of Pharmacol. **34**, 365 (1928).
— and M. PAULSON: Phytopharmacology of stomach washings in various digestive disorders and pern. anemia. J. Labor. a. clin. Med. **19**, 155 (1933).
MACKAY: Nutritional anaemies in infancy. Spec. Rep. Ser. Med. Res. Counc. London, 1931, p. 157. Arch. Dis. Childr. 8, 145 (1933).
MANN, F. C. and A. ST. GRAHAM: Gastrectomy, an experimental study. Ann. Surg. **95**, 455 (1932).
MARCHAND: Zit. VEDDER.
MARLOW, A.: The negative effect of the administration of liver in haemophilia. Bull. Hopkins Hosp. **49**, 49 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **63**, 434 (1931).
MARTIUS: Zit. nach NAEGELI.
MAY, E.: La résistance globulaire à la saponine. Ann. Méd. **1914**.
MAYER, M.: Über Einschlüsse der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten. Klin. Wschr. **1926**, 559.
MAYER-LIST, R.: Über schwere Anämien bei Megacolon. Klin. Wschr. **1931 I**, 1125.
MEANS, J. H. and W. RICHARDSON: Impressions of nature of pern. anemia in light of the newer knowledge. J. amer. med. Assoc. **91**, 923, 932 (1928).
MEDEARIS and MINOT: Studies of red blood cells diameter. J. clin. Invest. **3** (1927).
MEINERTZ, H.: Zur Therapie der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Milzexstirpation. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 167 (1928).
MEINERTZ J.: Zur Pathogenese und Therapie der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 218.
MEISON, G. L. and A. C. IVY: Gastrectomy and subsequent haematologic studies in the hog. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **13**, Nr 5, 554 (1934).
MERKLEN, P., R. WAITZ et G. FONTÈS: Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragies. Sang **1933**, No 5479.
MESTER, E.: Zur Frage der Beeinflussung der Rückenmarkserkrankungen bei perniziöser Anämie. Med. Klin. **30**, Nr 15, 512 (1934).
METTIER, S. R. and G. R. MINOT: The effect of iron on blood formation etc. Amer. J. med. Sci. **1931**, Nr 1.
— — Iron Absorption in Anemia. Lancet **226**, Nr 5762, 248 (1934).
— KELLOG and RINEHART: Chronic idiopathic hypochromic anemia. Amer. J. med. Sci. **186**, 694 (1933).
MEULENGRACHT, E.: Pern. Anemia in intestinal stricture. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 231 (1929).
— Pern. anemia and livertreatment. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **34**, 62 (1930).
— Über die Leberbehandlung (dän.). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 698 (1930).
— Behandlung der Rückenmarksstörungen bei perniziöser Anämie. Klin. Wschr. **1933** 1163.
— u. A. HECHT-JOHANSEN: Behandlung der perniziösen Anämie mit Magen und Magenextrakt. Klin. Wschr. **1930 I**, 1162.
— u. S. HOLM: Gewichtszunahme bei der Leberbehandlung der perniziösen Anämie. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **54**, 591 (1929).

MEULENBACHER, E. and S. HOLM: Eosinophilia in liver diet. Amer. J. med. Sci. **179**, 199 (1930).
— IVERSEN and NAKAZAWA: Pern. Anemia. Edema and reduction in excretion of water. Arch. int. Med. **42**, 425 (1928).
MEYER, A. E. and C. EGGERT: Iron and copper in liver and liver extract. J. of biol. Chem. **99**, 265 (1933).
— O. RICHTER and A. C. IVY: Pernicious anemia. Arch. int. Med. **50** 538 (1932).
MEYER, K.: Beitr. chem. Physiol. **1908**, 375.
MEYRAN, S. u. R. NOTHAAS: Zur Intoxikationstheorie der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1929 I**, 697.
MICHAELIS u. SALOMON: Zit. nach DEUTSCH u. WAGENFELD.
MIDDLETON, W.: The erythropoietic response of the various anemias to liver therapy. J. amer. med. Assoc. **91**, 857 (1928).
— and R. H. STIEHM: The influence of gastric juice on erythropoiesis in pern. anemia. Amer. J. med. Sci. **180** (1930).
MILLER, D. K. and C. P. RHOADS: The vitamin B_1 and B_2 G content of liver extract and brewer's yeast concentrate. J. of exper. Med. **59**, Nr 3, 315 (1934).
MILLS: Canad. Med. Assoc. J. **1928**.
MINOT, G. R.: The importance of treatment of pern. anemia on a quantitative basis. J. amer. med. Assoc. **99**, 1906 (1932).
— E. J. COHN, W. MURPHY and H. A. LAWSON: Treatment of pern. anemia with liver extract. Effects upon the production of immature and mature red blood cells. Amer. J. med. Sci. **175**, 599 (1928).
— and MURPHY: Treatment of pern. anemia by a special diet. J. amer. med. Assoc. **87**, 470 (1926).
— — A diet rich in liver in the treatment of pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **89**, 759 (1927).
— — and R. P. STETSON: The response of the reticulocytes to liver therapy, particulary in pern. anemia. Amer. J. med. Sci. **175**, 581 (1928).
— STETSON and LAWSON: The feeding of whole liver or an effective fraction in pern. Anemia: the response of the reticulocytes. Trans. Assoc. amer. Physicians **1925**.
MITCHELL and MILLER: Studies in nutritional anemia. J. of biol. Chem. **92**, 421 (1931).
MOGENA, H. G., J. G. OROYEN et A. LOPEZ: L'histamine dans le traitement des anémies de l'achylie gastrique. Arch. des Mal. Appar. digest. **22**, 38 (1932).
MOLL, H. H.: The occurence of polycythaemia and the value of liver therapy in asthma. Brit. med. J. **1932**, Nr 3725, 976.
MÖLLER, E.: Behandlung der Hypertension mit Leberextrakt. Kongreßber. inn. Med. **47**, 39 (1927). Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, 52 (1927).
MORAWITZ, P.: Messung des Blutumsatzes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. VI/1. Berlin: Julius Springer 1926.
— Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 85 (1928).
— Agastrische Anämie und ihre Beziehung zur perniziösen Anämie. Arch. Verdgskrkh. **47**, 305 (1930).
— Kritik und Aufgaben der Anämiebehandlung. Dtsch. med. Wschr. **59**, 560 (1933).
— u. H. BRUGSCH: Blutkrankheiten. Neue deutsche Klinik. Erg.-Bd. 1, H. 1. 1933.
— u. DENNECKE: Blut und Blutkrankheiten. BERGMANN-STAEHELIN: Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1926.
— u. KÜHL: Der Blutumsatz des Normalen unter verschiedenen Bedingungen. Klin. Wschr. **1925**, 7.
MORRIS, SCHIFF u. Mitarbeiter: Über die hämatopoetische Wirkung konzentrierten Magensaftes (Addisin) bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. **1932**, Nr 52, 2074. J. amer. med. Assoc. **100**, 171 (1933).
— — G. BURGER and J. E. SHERMAN: The haematopoietic response in pern. anemia following the intramuscular injection of gastric juice. Amer. J. med. Sci. **184**, 778 (1932).
— — J. H. FOULGER, M. L. RICH and J. E. SHERMAN: Observations on the haematopoietic hormone Addisin in pern. anemia. Brit. med. J. **1932**, 1050.
— — RICH, FOULGER and FELSON: Ann. int. Med. **6**, 1535 (1933).
MOYNIHAN: Brit. med. J. **1923**, 221.

MULLER, G. LINDH.: Experimental bone marrow reactions. IV. The influence of liver and meat diets on the bone marrow and the regeneration of red blood cells and haemoglobin. Amer. J. Physiol. **82**, 269 (1927).
— The influence of a diet high in butter fat, on growth, blood formation and blood destruction. J. clin. Invest. **4**, 521 (1928).
— The serum cholesterol, lecithin phosphorus and fatty acids of pigeons fed beef tissues. J. of biol. Chem. **1929**, 345.
— The relation of cholesterol, lecithin, phosphorus and fatty acids to the remission of pern. anemia. Amer. J. med. Sci. **179**, 316 (1930).
— Negative effect of liver extract on rate of division of the red blood cell in chick blastoderms. Arch. of Path. **9**, 1203 (1930).
— The cholesterol metabolism in health and in anemia. Medicine **9**, 119 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 375 (1931).
— The influence of liver extract and acute infection on the reticulocytes and bone marrow of pigeons. Arch. of Path. **14**, 774 (1932).
— W. B. CASTLE, E. GOODE and M. ROSE: Relation of cholesterol and lecithin to remission in pern. anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 567 (1928).
— and E. GOODE: Experimental bone marrow reactions. V. The influence of water and alcohol extracted liver on blood regeneration in pigeons. Amer. J. Physiol. **88**, 130 (1929).
— and C. W. HEATH: Cholesterol and Lecithin Phosphorus in the plasma of anemia other than pern. anemia. Arch. int. Med. **52**, 288 (1933).
— and A. SCORPIO: Experimental bone marrow reactions. VI. The adequacy of kidney, pancreas, spleen and brain for blood regeneration in pigeons with nutritional anemia produced by starvation. Amer. J. Physiol. **88**, 259 (1929).
— and J. H. TALBOTT: The effect of high altitudes on the cholesterol, lecithin and fatty acids in the plasma of healthy men. Arch. int. Med. **47**, 855 (1931).
MÜLLER, A. H.: Klinische Erfahrungen mit der kombinierten Leber-Eisen-Behandlung sekundärer Anämien. Klin. Wschr. **1932 II**, 1467.
— Die Eisen- und Lebertherapie sekundärer Anämien. Fortschr. Ther. **7** (1933).
— Über den Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären Anämien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 45. Kongr. **1933**, 347.
— Die Bedeutung des Eisens bei Anämien. I.—V. Mitt. Z. exper. Med. 88, 776, 782; **91**, 463, 579, 585 (1933).
MÜLLER, P.: Spektrochemische Analyse der Serumfarbstoffe. Klin. Wschr. **1932**, 189.
MURPHY, W. P.: The parenteral use of liver extract in pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **98**, 1051 (1932).
— Maintenance of normal blood in pern. anemia by means of intramuscular injections of a solution of liver-extract. Amer. J. med. Sci. **186**, 271 (1933).
— Treatment of secondary anemia with special reference to the use of liver extract intramusculary. Arch. int. Med. **51**, 656 (1933).
— The diagnosis and treatment of pern. anemia. New England J. Med. **209**, 329, 331 (1933).
— and H. BRUGSCH: Zur Kritik der Lebertherapie. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1517.
— and FITZHUGH: Red blood cell size in anemia. Arch. int. Med. **46** (1930).
— R. MONROE, R. FITZ: Changes in composition in blood of pern. anemia treated by a diet rich in liver. J. amer. med. Assoc. **88**, 1211 (1927).
NAEGELI, O.: Über Frühstadien der perniziösen Anämie und über die Pathogenese der Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 221 (1928).
— Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931.
— Ist die perniziöse Anämie eine Mangelkrankheit? Ther. Gegenw. **73**, 157 (1932).
— Allgemeine Konstitutionslehre. Berlin: Julius Springer 1934.
— u. H. U. GLOOR: Ergebnisse einer Rundfrage über die Erfolge der Lebertherapie. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 521 (1930).
NARBESHUBER, K.: Die bisherigen Behandlungsresultate bei perniziöser Anämie. Med. Klin. **1928**, 97.
— Strikturanämie und Leberdiät. Med. Klin. **1931 I**, 381.
NATANSON, K.: Klinische Beobachtungen bei perniziöser Anämie. II. Zur Frage der funikulären Myelose. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 18, 737.

Neidhardt, K.: Über die Möglichkeit einer schädlichen Überdosierung bei Lebertherapie. Z. exper. Med. **77**, 242 (1931).
— Über den Einfluß der Leberdiät auf den Eisenstoffwechsel. Z. exper. Med. **82**, 665 (1932).
— u. K. Bannasch: Zur Kenntnis des Einflusses der Leberdiät auf den gesunden Organismus Z. klin. Med. **111**, 292 (1929).
Netousek, M.: Über Pathogenese und Klassifikation der Anämien. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1053.
Neuburger, J.: Versagen der Lebertherapie beim hämolytischen Icterus. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 969.
— Pankreas und Lebergallensystem in der Pathogenese der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **121**, 688 (1932); Med. Welt **1932**, 50.
Neuda, P.: Leberbehandlung der Thrombosen. Wien. Ges. inn. Med., Mai **1934**.
Neumann, H.: Darf die sog. perniziöse Anämie der Ratten (Bartonellenanämie) mit dem Morbus Biermer als wesensverwandt betrachtet werden? Klin. Wschr. **1929 I**, 1017.
— Bartonellenanämie und Leberfütterung. Klin. Wschr. **1930 II**, 1814.
Nittis, S.: The blood platelets in pern. anemia after liver therapy. Ann. int. Med. **1931**, 4.
Nonne: On anemic spinal disease. Internat. Clin. **3**, 149 (1927).
Norburg: Zit. nach Trömner.
Norpoth, L.: Depotbehandlung der perniziösen Anämie mit Campolon. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 423.
Nothaas, R. u. J. Mulzer: Zur spezifisch-dynamischen Wirkung der Leber. Klin. Wschr. **1929 I**, 1065.
Nothmann, U.: Zur Krankheitsdauer der Biermerschen Anämie. Klin. Wschr. **1929 II**, 1869.
Ogawa, I. u. R. Nagai: Über den Einfluß der parenteral zugeführten Leberextrakte auf die Erythropoese. Kongreßzbl. inn. Med. **63**, 63 (1931).
Oliver and Wilkinson: Critical Review. Achlorhydria. Quart. J. Med. **26**, 431 (1933).
Orban: Zit. nach Neumann.
Otto, H.: Die Gastroduodenalflora bei Anaemia gravis. Z. klin. Med. **126**, 265 (1934).
Otto, W. u. L. Heilmeyer: Klinische Farbmessungen X. Z. exper. Med. **77**, 144 (1931).
Oudenal, A. J. F., W. F. Donath und H. Mengert-Presser: Krkh.forsch. **6**, 12 (1928).
Pal, J.: Zur Klinik und Behandlung der perniziösen und der schweren sekundären Anämien. Wien. klin. Wschr. **1927**, 1343.
— Über Lebernahrung und Blutbeschaffenheit. Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 158.
Pappenheim, A.: Die perniziöse progressive Anämie. Kraus-Brugsch' Handbuch der inneren Medizin, 1920.
Parkes, W. and W. Weisswange: Simple achlorhydric anemia in adult males. Brit. med. J. **1933**, Nr 3805, 1066.
Parrisius, W. u. E. Boeckher: Mißerfolge und Erfolge der Behandlung der perniziösen Anämie mit Leber. Klin. Wschr. **1932 II**, 1558.
Paschkis, K.: Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel. Erg. inn. Med. **43** (1933).
— u. M. Diamant: Pathologie der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **114**, 765 (1930).
Patterson, M. B. and L. Kast: Toxic anaemia produced by Costridium Welchii. Arch. of Path. **5**, 429 (1928).
Patton, W. O., J. Allerdyce and Th. McKeown: Is polycythaemia vera the antithesis of pern. anemia? Canad. med. Assoc. J. **27**, 563 (1932).
Peabody, F.: The pathology of the bone marrow in pern. anaemia. Amer. J. Path. **3**, 179 (1927).
Peak, E. M. and W. Neighbours: Minot-Murphy diet in pern. anaemia. South. med. J. **20**, 926 (1927); Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 437 (1928).
Pentschew: Experimentelle Untersuchungen über Pellagra, Ergotismus und Bleivergiftung. Krkh.forsch. **7**, 399, 415 (1929).
Pepper, O. H.: Observations on vitally stainable reticulation and chromatic granules in erythrocytes preserved in vitro. Arch. int. Med. **30** (1922).
Persons, E. L.: Studies on red blood cells diameter. III. The relative diameter of reticulocytes and adult red blood cells in health and anaemia especially in pern. anaemia. J. clin. Invest. **7** (1929).
— and F. Greene: Studies on red blood cells diameter. IV. The dicrease in the mean diameter of the reticulocytes and adult red blood cells in pern. anaemia. J. clin. Invest. **7** (1929).

PETERS: L'anémie infectieuse du cheval chez l'homme. Presse méd. **1924**, 105.
PETERSEN, R., H. FIELD jun. and H. S. MORGAN: Liver treatment in the pern. anaemia of pregnancy. J. amer. med. Assoc. **94**, 839 (1930).
PIJPER, A.: An improved diffraction method for diagnosing and following the course of pernicious and other anemias. Brit. med. J. **1929**.
POLERA, U.: Gastroterapia antianemica e funzionalità splenica. Rass. Ter. e Pat. clin. **4**, 26 (1932). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 298 (1932).
PONDER, E. and MILLAR: The measurement of the diameter of the cells in men. Quart. J. exper. Physiol. **1924**, 14.
PONTICACCIA, L. u. D. CAMPANACCI: Über die antihämolytische Wirkung der Leber in der Therapie der Anämie. Klin. Wschr. **1928 II**, 2153.
POOLE, A. K. and L. C. FOSTER: Chron. syphilitic gastritis with gastrectomy and pern. anaemia. J. amer. med. Assoc. **96**, 2187 (1931).
PORGES, O.: Heilung der genuinen Lipoidnephrose durch Leberdiät. Wien. klin. Wschr. **1927**, 1640.
PORTER, W. B. and H. IRVING: Reticulocytosis produced by liver extract. Arch. int. Med. **44**, 502 (1929).
— and J. E. RUCKER: The treatment of non-tropical sprue. Amer. J. med. Sci. **179**, 310, (1930).
POWERS, J. H., W. MURPHY and K. HUMPHREYS: Leucocytosis following the intermuscular injection of liverextract. J. clin. Invest. **12**, 713 (1933).
PRICE-JONES, C.: Red cell diameter in one hundred healthy persons and in pern. anemia. The effect of liver treatment. J. of Path. **32**, 479 (1929).
PUCCINELLI, E.: Influenza dell'alimentazione con fegato e con musculo stricto sulle anemie sperimentali da siero emolitico. Haematologica (Palermo) **13 I**, 1 (1932).
PULFER, H.: Rectale Anwendung der Leber bei perniziöser Anämie. Ther. Gegenw. **70** 294 (1929); Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 99.
RALLI, C. P.: Liver extract in the treatment of diabetes mellitus. J. Labor. a clin. Med. **17**, 1204 (1932).
RAMSDELL, R. L. and W. MAGNESS: Parenteral liver extract therapy in the treatment of pellagra. Amer. J. med. Sci. **185**, 568 (1933).
RAUSCH, Z.: Über große Eisengaben bei Anämien. Der Eisenstoß bei der Perniziosa. Klin. Wschr. **1924 II**.
RECKZEH: Klärt der Erfolg der Lebertherapie die Pathogenese der perniziösen Anämie? Z. klin. Med. **108**, 401 (1928).
REIMANN, F.: Versuche zur Potenzierung der Wirkung oral verabreichter Leber. Med. Klin. **1931 I**, 874.
— Die ferrosensiblen chronischen Chloranämien (Asiderosen) und die therapeutische Wirkung des Eisens bei diesen Anämien I. Z. klin. Med. **126**, 7 (1933).
— Neue Gesichtspunkte zur Therapie der Anaemia perniciosa. Med. Klin. **1934**, Nr 5.
— Zur Frage der Steigerung der antianämischen Wirkung der Leber durch die Einwirkung von Magensaft auf Leber. Klin. Wschr. **13**, Nr 11, 413 (1934).
— u. F. FRITSCH: Die Wirkungssteigerung der Leber nach Behandlung mit Magensaft II. Z. klin. Med. **126**, 469 (1934).
— — Zur Therapie der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1934**, 951.
— F. SALUS u. R. WEIL: Das Verhalten des CASTLEschen Fermentes bei der Anaemia perniciosa. Z. klin. Med. **126**, 579 (1934).
— F. SINEK u. F. FRITSCH: Untersuchungen zur Leberwirkung bei der Anaemia perniciosa. Z. klin Med. **126**, 41 (1933).
— u. R. WEIL: Über den Nachweis des CASTLEschen Fermentes. Z. klin. Med. **126**, 568 (1934).
REIS, VAN DER: Enterogene Septikämie und Toxikämie durch intestinale Infektionsherde und ihre Behandlung. Arch. Verdgskrkh. **43**, 334 (1928).
— Die moderne Dünndarmforschung und ihre Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 40.
REITER, H.: Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1660.
REMIE, TH. A. C.: Glucose tolerance in pern. anaemia. J. Labor. a. clin. Med. **16**, 557 (1931).
RENSHAW, A.: Treatment of pern. anemia with desiccated hog's stomach. Brit. med. J. **1930 I**, 334.

Reznikoff, P.: Rectal administration of liver extract. J. amer. med. Assoc. **93**, 367 (1929).
Rhoads, C. P. and W. B. Castle: The pathology of the bone-marrow in sprue. Amer. J. Path. **9**, 813 (1933).
— and D. K. Miller: The production in dogs of chronic black tongue with anemia. J. of exper. Med. **58**, 585 (1933).
Richter, O., A. C. Ivy and M. S. Kim: Action of human pern. anemia liver extract. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1098 (1932).
— — and A. F. Meyer: A study of the dog's stomach and liver for substances effective in pern. anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **13**, Nr 5, 550 (1934).
— S. Maurer and M. Eyl: Treatment of severe bothriocephalus anemia with a high calor diet rich in liver extract and vitamins. J. amer. med. Assoc. **91**, H. 19.
— A. Meyer and A. C. Ivy: The treatment of pern. anemia with horse liver extract. J. amer. med. Assoc. **98**, 1623 (1932).
— A. Meyer and H. Legere: The value of aquous equine liver extract, glycerated iron and haemoglobine in the treatment of sec. anemias. J. Labor. a. clin. Med. **17**, 1185 (1932).
Riddle, M. C.: Pernicious anemia. Arch. int. Med. **46**, 417 (1930).
— The blood sugar during in pern. anemia. Ann. int. Med. **3**, 1097 (1930).
— and C. C. Sturgis: The effect of single massive dosis of liver extract on patients with pern. anemia. Amer. J. med. Sci. **180**, 1 (1930).
Riecker, H.: A study of experimental anemia in dogs. The action of beef liver and iron salts on haemoglobin regeneration. J. clin. Invest. **5**, 141 (1927).
— and M. E. Winters: Iron metabolism in pern. and in sec. anemia. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 737 (1931).
Rioch, J. and F. S. Robscheit-Robbins: The response of reticulocytes to potent diets in severe experimental anemia due to hemorraghe. Amer. J. med. Sci. **184**, 304 (1932).
Risak, E.: Bedeutung von auslösender Ursache und Erfolgsorgan bei perniziöser Anämie. Z. klin. Med. **118**, 485 (1931).
— Malaria und Anaemia perniciosa. Z. klin. Med. **120**, 490 (1932).
— Wien. Ges. inn. Med., Febr. **1932**.
Riyti, E.: Die Bakterienflora des Magens bei perniziöser Anämie zur Zeit der Leberbehandlung. Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 403 (1931).
Rogers, L. and E. W. Corke: Resistant sprue anemias yielding to intravenous liverextract. Brit. med. J. **1932**, Nr 3710, 172.
Rominger, E. u. C. Bomskov: Anämiestudien am wachsenden Organismus. IV. Experimentelle Erzeugung und Verhütung einer perniziösen Anämie bei jungen Ratten als Testmethode für Leberextrakte. Z. exper. Med. **89**, 818 (1933).
— U. Meyer and C. Bomskov: Anämiestudien am wachsenden Organismus. I. Über die Pathogenese der Ziegenmilchanämie. Z. exper. Med. **89**, 786 (1933).
Rosenberg, W.: Lebertherapie des durch Lungentuberkulose komplizierten hämolytischen Icterus. Med. Klin. **1931**.
Rosenow, G.: Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät und mit bestrahltem Ergosterin. Klin. Wschr. **1927**, 1561.
— Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät. Med. Klin. **1928 I**, 14.
— Behandlung der perniziösen Anämie mit getrocknetem Schweinemagen. Klin. Wschr. **9**, 652 (1930).
Rosenthal, F. L., Wislicki u. L. Kollik: Über die Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweißes. Klin. Wschr. **1928 I**, 972.
Rost, H. F.: Diabetes and pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **96**, 928 (1931).
Rous, Brown and McMaster: Studies on total bile. II. The relation of carbohydrates to the output of the pigment. J. of exper. Med. **37** (1923).
— and McMaster: A method for the permanent sterile drainage of intraabdominal ducts as applied to the common duct. J. of exper. Med. **37** (1923).
Roux, E.: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1887**, Nr 16.
Rowlands, R. J. and L. Simpson: Addisonian anemia following gastrectomy and gastrojejunostomy. Lancet **1932 II**, 1202.
Royer: Dosage de l'urobilinie. C. r. Soc. Biol. Paris **99** (1928).
Ruffin and Smith: The treatment of Pellagra with certain preparations of liver. Amer. J. med. Sci. **187**, 512 (1934).

RUGE, BECKER u. KARSTEN: Zit. nach GÄNSSLEN.
RUNEBERG: Zit. nach NAEGELI.
RUSZNYAK u. v. ENGEL: Untersuchungen über die Wirkung der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 41.
SALTZMAN, S.: Bothriocephalus, liver therapy and reticulocytes reaction. Acta med. scand. (Stockh.) **34**, Suppl., 75 (1930).
SALOMON, H.: Über die Urobilinogen- und über die Urobilinausscheidung im Stuhl bei fetter und magerer Kost. Arch. Verdgskrkh. **42**, 572 (1928).
— Über Vermehrung der Urobilinogen- und der Urobilinausscheidung im Stuhl bei schlackenreicher Kost. Arch. Verdgskrkh. **42**, 575 (1928).
SALUS, F.: Zur Entstehung der funiculären Myelose. Klin. Wschr. **1932 I**, 237.
— u. F. REIMANN: Das CASTLEsche Ferment und die funiculären Myelosen. Klin. Wschr. **1934**, Nr 27.
— u. F. SINEK: Über das Vorkommen bactericider Antikörper im Liquor cerebrospinalis. Z. Neur. **146**, 343 (1933).
SARGANT, W.: Treatment of subacute combined degeneration of the cord by massive iron dosage. Lancet **1932**, 230.
— and W. HARRIS: A case of combined sclerosis without anemia treated by intensiv iron therapy. Brit. med. J. **1933**, Nr 3781, 1100.
SAVAS, N.: The blood platelets in pern. anemia after liver therapy. Ann. int. Med. **4**, 931 (1931).
SCHAPIRO, H.: Heilung der BIERMERschen perniziösen Anämie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. Z. klin. Med. **13**, 416 (1888).
SCHAUMAN-SALTZMAN: Die perniziöse Anämie. SCHITTENHELMs Handbuch der Blutkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.
SCHECHTER, A.: Parenterale Behandlung der perniziösen Anämie. Wien. klin. Wschr. **1933**, 272.
SCHEIDL: Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Med. Klin. **26**, 247 (1930).
SCHERER, E.: Ein Fall von einheimischer Sprue. Klin. Wschr. **1929**, 1625.
SCHIFF, E. u. N. JOFFE: Kupferbehandlung der Frühgeburtsanämie. Klin. Wschr. **1931**, Nr 42, 1946.
SCHILLING, V.: „Erythrokonten"-Stäbchen in Erythrocyten bei Anaemia perniciosa und einigen nahestehenden Krankheitsbildern. Klin. Wschr. **1928**, 785.
— Wirkung und Ausblicke der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Klin. Wschr. **1928 I**, 882.
— Weitere Beobachtungen bei der Lebertherapie der Anaemia perniciosa an 80 Fällen und über die Ursachen von Mißerfolgen und Todesfällen. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1701.
— Weitere Mitteilungen über die Erythrokonten. Klin. Wschr. **1929 II**, 2417.
— Neuere Gesichtspunkte zur Umgrenzung der funikulären Myelose bei der Anaemia perniciosa usw. Verh. Ges. inn. Med. **1930**, 518.
— GÄNSSLENs injizierbares Leberextrakt. Ein neuerer Beweis gegen Leberresistenz und für Beeinflußbarkeit der funikulären Myelose. Klin. Wschr. **1930**.
SCHIRL, A.: Der Einfluß der Lebertherapie auf das Blutbild bei den posthämorrhagischen Anämien des Hundes. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 169 (1930).
SCHLESINGER, A.: Nachweis des Antiperniciosaprinzips im Magensaft einer Patientin mit Dünndarmstenose und perniziös-anämischem Blutbild. Klin. Wschr. 8, 298 (1933).
SCHLESINGER, W.: Zur Frage der Leberbehandlung bei perniziöser Anämie als diätetische Reiztherapie. Wien. med. Wschr. **1931**.
SCHLUMM, F.: Beiträge zur Frage der leberrefraktären Fälle der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **118**, 396 (1931).
— Zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Leber und Leberextrakten. Klin. Wschr. **1932**, 975.
SCHMINCKE u. FLURY: Zit. nach SCHAUMAN-SALTZMAN.
SCHMIDT, M. B.: Eisenstoffwechsel. BETHE-EMDEN, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 16, S. 1644. 1931.
SCHMIDT, P.: Über die Leberbehandlung des Heufiebers und Asthmas. Med. Klin. **29**, 1616 (1933).
SCHNIRER: Zit. nach GÄNSSLEN.

Schottmüller: Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. **1921**.
— Beziehungen zwischen Leber- und Blutkrankheiten. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 391 (1929).
Schreus u. Carrié: Über die Einwirkung von Leber auf Kopro- und Uroporphyrin. Strahlenther. **40**, 340 (1931).
Schriyver: Untersuchungen über Stercobilinabbau in vitro. Klin. Wschr. **1929**, 7.
Schroeder, E.: Über Erythrokonten. Fol. haemat. (Lpz.) **48**, 1—38.
Schulten, H.: Wo greift die Lebertherapie bei Perniziosa an? Münch. med. Wschr. **1928 I**, 633.
— Der gegenwärtige Stand der Lebertherapie der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1929**, Nr 39, 1820.
— Zur Behandlung hypochromer Anämien mit maximalen Eisendosen. Münch. med. Wschr. **1930**, Nr 9, 355.
— Über den Verlauf der Blutregeneration nach Anämien. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 158 (1930).
— Über Mißerfolge der Lebertherapie der perniziösen Anämie und ihre Ursache. Münch. med. Wschr. **1931**, 1.
— Das Blutbild der perniziösen Anämie in Leberremission. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 28 (1931).
— Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Erg. inn. Med. **46**, 236 (1934).
— Der Einfluß der Lebererkrankungen auf das rote Blutbild. Zbl. inn. Med. **1933**, Nr 36.
— Über essentielle hypochrome Anämie und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1932**, Nr 17, 665.
— u. B. Malamos: Über Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. **1932**, 1338.
Schultze, K. W.: Bedeutung der Schwermetalle für die Anämiebehandlung. Klin. Wschr. **12**, 497 (1932).
Schultzer, P.: Intramuscular injection of liver extract etc. Acta med. scand. (Stockh.) **82**, 393 (1934).
Schumm: Die spektrochemische Analyse natürlicher organischer Farbstoffe. Jena: Gustav Fischer.
Schur: Wien. Ges. inn. Med., Febr. **1932**.
Schwarz, E.: Megaloblastische Blutbildung und Leber. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 6.
Schwarz, L.: Virchows Arch. **269**, 638 (1928); **275**, 77 (1930).
Sebba, M.: Zur Behandlung großblasiger Mundexantheme mit Leberpräparaten. Med. Klin. **1934**, 902.
Sellei u. Bettmann: Zit. nach Gänsslen.
Serio, F.: Sul principio antianemico del fegato. Riforma med. **1931 II**, 1103; Kongreßzbl. inn. Med. **63**, 545 (1931).
Seyderhelm, R.: Bothriocephalin. Arch. f. exper. Path. **82** (1918).
— Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Erg. inn. Med. **1922**.
— Ergebnisse der diätetischen Behandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**, 1.
— Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**, 315, 354.
— Sieben Jahre Lebertherapie. Dtsch. med. Wschr. **1933**.
— W. Lehmann, P. Wichels: Intestinale perniziöse Anämie beim Hunde durch experimentelle Dünndarmstriktur. Krkh.forsch. **4**, 263 (1927).
— u. G. Opitz: Über Leberextraktbehandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**, 205.
— u. H. Tammann: Die Bedeutung der Galle für die Blutmauserung. Klin. Wschr. **6**, Nr 25 (1927).
— — Über die Blutmauserung, I.—III. Mitt. Z. exper. Med. **57**, 641 (1927); **66**, 539, 557 (1929).
Seyfarth, C.: Erfahrungen mit der Behandlung der perniziösen Anämie durch Leberdiät. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 93 (1928).
— u. R. Jürgens: Untersuchungen über das Verhalten der vitalgranulierten roten Blutzellen bei Embryonen und Neugeborenen. Virchows Arch. **1928**, 266.

SHARP, E. A.: An antianemic factor in desiccated stomach. J. amer. med. Assoc. **93**, 749 (1929).
— Secondary anemia. A preliminary report on stomach. J. Michigan State med. Soc., Dez. **1931**.
— R. M. MCKEAN and E. C. VON DER HEIDE: Pernicious anemia. The behaviour of various extracts of stomach und duodenum used to induce remissions. Ann. int. Med. **4**, 1282 (1931).
— and E. M. SCHLEICHER: SCHILLINGs hemogram in the anemic state. J. Michigan State med. Soc. Juli **1933**.
SHEARD: Zit. nach PEABODY.
SHUEMAKER, H. B. and L. B. EDWARDS: Liver extract therapy in splenectomized anemic rats. Proc. Soc. exper. Biol. e Med. **27**, 202 (1929).
SILBERMANN, M.: Ref. Klin. Wschr. **1932 I**, 701.
SIMMONDS, N., J. E. BECKER and E. V. MCCOLLUM: The relation of Vitamin E to iron assimilation. J. amer. med. Assoc. 88, 1047 (1927).
SIMPSON, C. K.: A case of ADDISONs anemia with subacute combined degeneration of the cord associated with carcinoma of the stomach. Guy's Hosp. Rep. **81**, 392 (1931).
SINEK, F.: Ätiologie der perniziösen Anämie. Beitr. ärztl. Fortbildg **1931**, Nr 7/8.
— Zur Klinik der achylischen Blut- und Nervenerkrankungen. Med. Klin. **1933**, Nr 10.
— u. F. REIMANN: Studien zur Ätiologie der Anaemia perniciosa. II. Beziehungen der Dünndarmflora zum Krankheitsbild. Z. klin. Med. **117**, 271 (1931).
— — Studien zur Ätiologie der Anaemia perniciosa. III. Therapeutische Beeinflussung der Dünndarmflora. Z. klin. Med. **117**, 293 (1931).
SINGER, K.: Studien zum Problem der Blutmauserung I. Über den Einfluß der Ernährung auf die Urobilinogenausscheidung mit den Faeces. Wien. Arch. inn. Med. **20**, 59 (1930).
— Studien zum Problem der Blutmauserung. II. Über den Einfluß der Leberdiät auf die Funktion des erythrolytischen Systems. Z. exper. Med. **71**, 137 (1930).
— Studien zum Problem der Blutmauserung. III. Über den Einfluß der Cholecystektomie auf die Stercobilinausscheidung. Z. exper. Med. **73**, 92 (1930).
— Studien zum Problem der Blutmauserung. IV. Milzhämolyse und Stercobilinausscheidung. Z. exper. Med. **73**, 97 (1930).
— Die experimentellen Grundlagen des Problems der Magentherapie. Wien. klin. Wschr. **1930**, 52.
— Milzhormon und Antiperniziosaprinzip. Klin. Wschr. **1931**, Nr 42.
— Experimentelle Beiträge zum Problem der Pathogenese der perniziösen Anämie. Über künstliche Infektion von Hunden mit Bothriocephalus latus sowie über die Methoden zur tierexperimentellen Erzeugung einer Achylie. Z. exper. Med. **79**, 398 (1931).
— Eiertherapie der perniziösen Anämie. Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 35.
— Achylie und Anämie. Zur Kenntnis ihrer Beziehungen. Klin. Wschr. **1932**, Nr 35.
— Über die Galaktoseprobe bei schweren Anämien. Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 41.
— Zur Dauerbehandlung und Befürsorgung hämatologischer Krankheitszustände. Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 44.
— Die theoretische und praktische Bedeutung der Depotwirkung des Antiperniziosaprinzips. Wien. klin. Wschr. **1933**, 20.
— Die theoretische und klinische Bedeutung der Ratten-Reticulocyten-Reaktion. Wien. Ges. inn. Med., Febr. **1934**.
— u. L. WECHSLER: Klinik und Entstehungsmechanismus des Symptoms: Agalaktosurie. Wien. klin. Wschr. **1934**, Nr 3.
SLAUCK: Leberhormon in der Asthmabehandlung. Med. Welt **1932**, 15.
SMITH, K. S. and L. E. H. WHITBY: Blood changes associated with liver diet in young convalescents. Lancet **1928 II**, 277.
SMITHBURN and ZERFAS: The neural symptoms and signs in pern. anemia. Arch. of Neur. **25**, 931.
SNAPPER, J. and J. O. G. DUPREEZ: Behandling van pernicieuse anaemie met preder etc. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1930**.
SONNENFELD: Der Bilirubingehalt des Dunodenalsaftes als Maß der Hämolyse beim Morbus Biermer. Med. Klin. **1922**, 844.
SPENGLER, G.: Zur Frage der Milzexstirpation bei der perniziösen Anämie. Wien. klin. Wschr. **1930**, 1167.

SPERRY, W. M., C. A. ELDEN, ROBSCHEIT-ROBBINS and G. H. WHIPPLE: Blood regeneration in severe anemia. XV. Liver fractions and potent factors. J. of biol. Chem. **81**, 251 (1929).
SPIESS, T. D.: Treatment of pellagra by means of parenteral liver extract. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 363 (1933).
SPIETHOFF, B.: Der Wert der parenteralen Lebertherapie. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 1009.
STADELMANN: Kreislauf der Galle. Dtsch. med. Wschr. **1896**, 49.
STARE, F. J. and C. E. ELVEHJEM: Cobalt in animal nutrition. J. of biol. Chem. **99**, 473 (1933).
STARKENSTEIN, E.: Über das Verhalten des Eisens im Organismus nach Zufuhr komplexer und organischer Eisenverbindungen. Arch. f. exper. Path. **1930**.
— Die pharmakologische und klinische Bedeutung des Eisens als Heilmittel. Erg. inn. Med. **14** (1930).
STARR: Zit. nach SEYDERHELM.
STEFAN, R.: Symptomatische Polyglobulie und Lebersubstanztherapie. Klin. Wschr. **1930 I**, 1068.
STEINITZ, H.: Der Einfluß von Leberextrakt bei Diabetikern. Klin. Wschr. **1932 I**, 192.
STEPP u. KÜHNAU: Vitamine. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 1. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
STERN, K. G.: Das wirksame Prinzip der Leber bei perniziöser Anämie. Klin. Wschr. **1931**, 172.
STIEGER, G.: Zur Behandlung der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1321.
STOCKHAUSEN, V.: Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit Magengewebspräparaten bei leberrefraktären Fällen. Klin. Wschr. **1931 I**, 67.
STÖLTZNER: Zit. nach SCHULTZE.
STORTI, E.: Anemie sperimentali da bothriocephalo. Haem. Arch. Pavia **12**, 237 (1931).
— Sulla capacità ematopoietica dell'endotelio in anfibi smilzati. Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 2 (1931).
— Sulla capacità ematopoietica dell'endotelio nelle larve degli anfibi. Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 2 (1931).
STRANDELL and BIRGER: A case of pern. anemia with sixteen and one half years after diagnostication. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 348 (1929).
— — u. E. HAMMER: Magenresistente Fälle von Anaemia perniciosa, erfolgreich mit Campolon behandelt. Urticaria als Komplikation. Acta med. scand. (Stockh.) **77**, 345 (1932).
STRAUSS, M. B.: Anemia of infancy from maternal iron deficiancy in pregnancy. J. clin. Invest. **12**, 345 (1933).
— The etiology and treatment of anemia in pregnancy. J. amer. med. Assoc. **102**, 281 (1934).
— and CASTLE: Studies of anemia in pregnancy I, II, III. Amer. J. med. Sci. **184**, 655, 663 (1932); **185**, 539 (1933).
— — The nature of the extrinsic factor of the deficiancy state in pern. anemia and in related macrocytic anemias. New England J. Med. **207**, 55 (1932).
— — Parenteral liver therapy in the treatment of pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **98**, 1620 (1932).
— — Amount of material effective in pern. anemia present in dog-liver. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 3 (1934).
— — and W. J. MCDONALD: Polyneuritis of pregnancy. J. amer. med. Assoc. **100**, 1320 (1933).
— F. H. LUSKEY and W. B. CASTLE: Intramuscular use of liverextract. J. amer. med. Assoc. **97**, 313 (1931).
STRISOWER: Beitrag zur Wirksamkeit der Leberdiät bei verschiedenen Formen der perniziösen Anämien der Hunde. Wien. med. Wschr. **1928**, Nr 43.
STURGIS, C. C. and R. ISAACS: Desiccated stomach in the treatment of pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **93**, 747 (1929).
— — Treatment of pern. anemia with desiccated, defatted stomach. Trans. Assoc. amer. Physicians **45**, 350 (1930).

STURGIS, C. C. u. R. ISAACS: Clinical und experimental observations on the treatment of pern. anemia with desiccated stomach and with liver extract. Ann. int. Med. **5**, 131 (1931).

SURE, B., KIK and SMITH: Haematopoietic function in avitaminosis. Vitamin G deficiancy Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 498 (1931).

— — and D. J. WALKER: The effect of avitaminosis on hematopoietic function. I. u. II. Mitt. J. of biol. Chem. **83**, 375, 387 (1929).

SUSANNA, V.: L'opoterapia epatica nell'anemia sperimentale da fenilidrazine. Rev. de Pharmacol. **2**, 113 (1932); Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 293 (1932).

SUZMAN, M. M.: Effects of liver therapy in 100 cases of subacute combined degeneration of the cord. Trans. amer. neur. Assoc. **1931**.

— Basal metabolism in pern. anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. Amer. J. med. Sci. **5**, 682 (1932).

— Syndrome of anemia, glossitis and dysphagia. Arch. int. Med. **51**, 1 (1933).

— G. L. MULLER and C. C. UNGLEY: An attempt to produce spinal cord degeneration in dogs fed a high cereal diet deficient in Vitamin A. The incidental development of a syndrom of anemia, skin lesion, anorexia and changes in the concentration of blood lipoids. Amer. J. Physiol. **101**, 529 (1932).

SYLLABA: Über die Pathogenese der perniziösen Anämie. Ref. Fol. haemat. (Lpz.) **1904**, 283.

TALLQUVIST: Zit. nach SCHAUMAN-SALTZMAN.

TEMPKA: Zur Frage des Mechanismus der antihämolytischen Wirkung der Hepatotherapie und ihres Einflusses auf das morphologische Bild des Knochenmarkpunktates im Verlauf der perniziösen Anämie. Wien. med. Wschr. **1932**, Nr 24.

— u. BRAUN: Zur Frage des Mechanismus der gesteigerten Hämolyse und der antihämolytischen Leberwirkung im Verlauf der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **45**, 269 (1931).

— — Das morphologische Verhalten des Sternumpunktates in verschiedenen Stadien der perniziösen Anämie und seine Wandlungen unter dem Einfluß der Therapie. Fol. haemat. (Lpz.) **48**, 355 (1932).

TERWEN: Über ein neues Verfahren zur quantitativen Urobilinbestimmung in Harn und Stuhl. Dtsch. Arch. klin. Med. **1925**, 149.

THADDEA: Beitrag zum Blutbild der Dysthyreose. Dtsch. Arch. klin. Med. **1930**, 168.

TIEMANN: Über ein wirksames Prinzip der Organextrakte für die Behandlung von Gefäßspasmen (Reflexan). Münch. med. Wschr. **81**, 58 (1934).

TILLGREN: Acta med. scand. (Stockh.) **1930**, Suppl., 34.

TÖNNIS, W. u. A. BRUSIS: Veränderungen des morphologischen Blutbildes bei akuter und chronischer Darminhaltsstauung. Dtsch. Z. Chir. **233**, 133 (1931).

— H. HORSTER, C. REIMERS u. C. RÜDEL: Experimentelle Untersuchungen zur intestinalen Autointoxikation. I.—VI. Mitt. Z. exper. Med. **84**, 728, 740, 752, 765, 775, 782 (1932).

— u. H. SCHMIDT: Über das Vorkommen von Antiperistaltik am Dünndarm. Z. exper. Med. **77**, 551 (1931).

TORREY, J. C. and M. C. KAHN: The progressive anemia following a single intramarrow injection of bacillus Welchii toxins. Amer. J. Path. **5**, 177 (1929).

TRACHTENBERG, F.: Reticulocytenstudien, I. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 1 (1932).

TRÖMNER, E.: Die Spinalerkrankungen bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **145**, 285 (1924).

TSCHERKESS, L. A.: Influence of serum from pern. anemia persons treated by liver on growth of seedings. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 869 (1929).

— u. G. GOLDSTEIN: Phytotoxisches Phänomen bei perniziöser Anämie und sein Verhalten während der Lebertherapie. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 434.

TUCHFELDT, F.: Ulcus duodenum und Polyglobulie. Med. Klin. **1931**, Nr 130.

TÜRK: Lehrbuch der Hämatologie. 1921.

TURNER, R. H.: Erythrocytes in pellagra. Kongreßzbl. inn. Med. **71**, 699.

TUSCHINSKY, M. D. u. B. N. KOTLARENKO: Über Knochenmarksveränderungen bei Flecktyphus mit Bemerkungen zur Methodik der diagnostischen Punktion des Sternalmarkes und der Anfertigung von Knochenmarkpunktatpräparaten. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 235 (1932).

Ucko, H.: Über die hämolytisch wirkenden Substanzen des menschlichen Blutes. Zur Differenzierung der Anämien. I. u. II. Mitt. Z. klin. Med. **117**, 1; **118**, 221 (1931).
Underhill, O. L. u. Ungrage: J. of biol. Chem. **91**, 13 (1931); **96**, 11 (1932).
Ungley, C. C.: The stomach and pern. anemia. Newcastle med. J. Okt. **1929**.
— Effect of brain diet in pern. anemia. Lancet **1931**, 63.
— A case of complete gastrectomy followed by pern. anemia. Newcastle med. J. **1932**, 191.
— Effect of brain diet in subacute combined degeneration of the cord. Lancet **1932**, 227.
— The effect of yeast and wheat embryo in anemias. I. Marmite, Yestamin and Bemax in megalocytic and nutritional hypochromic anemias. Quart. J. Med. **2**, 381 (1933).
— Recurrent polyneuritis in pregnancy and the puerperium affecting three members of a family. J. of Neur. **14**, 15 (1933).
— The treatment of subacute combined degeneration of the cord. Proc. roy. Soc. Med., April **1934**.
— The effect of yeast and wheat embryo in anemias. II. The nature of the hemapoietic factor in yeast effective in pern. anemia. Quart. J. Med. **1934** (im Druck).
— M. Suzman: Subacute combined degeneration of the cord. Newcastle med. J., Jan. **1929**.
— — Subacute combined degeneration of the cord. Symptomatology and effects of liver therapy. Brain **52**, 271 (1929).
Unverricht: Thyreoidea und Erythropoese. Klin. Wschr. **1923**, Nr 4, 166.
Varadi: Sang **1934**.
Varga, L. v.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Leber-, Milz-, Magenextrakten an Ratten nach Milzexstirpation. Z. klin. Med. **116**, 128 (1931).
— Über die Wirkung von röntgenbestrahlten Leber-, Milz-, Magenextrakten auf entmilzte Ratten. Z. klin. Med. **117**, 342 (1931).
Vasile, B.: La terapia epatica nelle anemie gravi dei lattanti. Pediatr. riv. **37** (1929).
Vaughan, J.: Critical Review: The liver treatment of anemias. Quart. J. Med. **90**, 213 (1930).
— The value of liver in treatment. Proc. roy. Soc. Med. **24**, 37 (1931).
— The pathology and treatment of pern. anemia. Univ. Coll. Hosp. Mag. April-Mai **1931**.
— The gain in body weight associated with remissions in pern. anemia. Arch. int. Med. **47**, 688 (1931).
— The treatment of anemias. Lancet **1933**, 63; **1932**, 122.
— and D. Hunter: Treatment by marmite of megalocytic hyperchromic anemias occuring in idiopathic steatorrhoea. Lancet **1932 I**, 829.
— and G. L. Muller: Effect of liver and commercial liver extract on the body weight, red blood cells and reticulocytes of normal rats. J. clin. Invest. **11**, 129 (1932).
— — G. R. Minot: The response obtained in healthy pigeons by the administration of substances effective in pern. anemia. Lancet **1930 I**, 1062.
— — and L. Zetzel: The response of grain-fed pigeons to substances effective in pern. anemia. Brit. J. exper. Path. **11**, 456 (1930).
Vavela, B., J. Duomarco et J. Vilar: Modifications du glutathion réduit du sang dans les anémies humaines. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 835 (1931).
Vedder, A.: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermerschen Krankheit). Erg. inn. Med. **38**, 272 (1930).
Velo, C. A.: Ricerche ematologiche nei resecati dello stomaco e considerazioni gastriche. Arch. ital. Mal. Appar. digest. **1**, 97 (1932).
Vesa, A.: Über die Reticulocytenreaktion bei der Bothriocephalusanämie (finn.). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 34 (1929).
Villaret: Rev. méd.-chir. Mal. Foie etc. **1933**, No 3.
Wachstein, M.: Untersuchung verschiedener Sera mit der phytopharmakologischen Methode von Macht. Z. exper. Med. **65**, 450 (1929).
Waddel, J., H. Steenbock, C. H. Elvehjem and E. B. Hart: Iron in nutrition. IX. Further proof that the anemia produced on diets of whole milk and iron is due to a deficiency of copper. J. of biol. Chem. **83**, 251 (1929).
— H. Steenbock and E. B. Hart: Iron in nutrition. X. The specifity of copper as a supplement to iron in the case of nutritional anemia. J. of biol. Chem. **84**, 115 (1929).
Wahlberg, J.: Liver diet and reticulocytes action in simple anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 145 (1929).

WALDEN, G. B. and G. A. H. CLOWES: On a method whereby the principle which is effectice in the treatment of pern. anemia may be obtained from liver in substantially larger amount. J. of biol. Chem. **97**, 11 (1932).
— and CLOWES: Pern. anemia. Method whereby therapeutic efficacy of liver and liver-fractions may be substantially increased. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 873 (1932).
WATKINS, C. H., R. JOHNSON and H. BERGLUND: Effect of liver extract on erythrocytes and reticulocytes in normal indiv. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 720 (1928).
WATSON, C. J.: The average daily elimination of urobilinogen in health and in disease with special reference to pern. anemia. Arch. int. Med. **47**, 698 (1931).
— Über Stercobilin, Kopromesobiliviolin und Kopronigrin. Hoppe-Seylers Z. **208**, 101 (1932).
— Isolation of mesobiliviolin from human faeces. Its origin nature. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1207 (1933).
— Isolation of crystalline urobilin from human urine. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1210 (1933).
WEBSTER, D. R. and J. C. ARMOUR: Vitamin B complex and gastric secretion. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 463 (1934).
WESTER: Zit. nach VEDDER.
WEINBERG: Vorstadium und Frühstadium der perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1925**, 165.
WEINBERG, M. u. J. ALEXA: Du mécanisme de l'action du foie dans le traitment de l'anémie pern. par la méthode de Whipple. Kongreßzbl. inn. Med. **51**, 621 (1928).
WEISS, M.: Über Urobilin und seine diagnostische Verwertung. Wien. Arch. inn. Med. **20** (1930).
WENDT, H.: Gibt es Versager der Lebertherapie bei der BIERMERschen Anämie? Münch. med. Wschr. **1930 I**, 752.
WERMER, P.: Über die Anwendung einiger neuer Verfahren zur Diagnose und Beurteilung des Hyperthyreoidismus. Wien. klin. Wschr. **1931**, Nr 20.
WESSELOW, O., L. VOLE and J. BAMFORTH: The blood and plasma volumes in pern. anemia. Lancet **1928 I**, 1066.
WEST, R.: Pern. Anaemia as a deficiency disease. Ann. int. Med. **3** (1929).
— and M. HOWE: A crystalline derivative of an acid present in liver active in pern. anemia. J. of biol. Chem. 88, 427 (1930).
— — and H. D. DAKIN: A precipitant for material in liver active in pern. anemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 512 (1931).
— and E. NICHOLS: Liver fractions in pern. anemia. J. amer. med. Assoc. **91**, 867 (1928).
WHEELER and SEBRELL: The control of pellagra. J. amer. med. Assoc. **99**, 95 (1932).
WHIPPLE, G. H.: Pigment metabolism and regeneration of haemoglobin in body. Arch. int. Med. **29** (1922).
— Haemoglobin construction within the body as influenced by diet factors. A consideration of anemia problems. Amer. J. med. Sci., **175**, 721 (1928).
— Experimental anemias diet factors and related pathologic changes of human anemias. J. amer. med. Assoc. **91**, 863 (1928).
— and F. S. ROBSCHEIT-ROBBINS: Hemoglobin production factors in the human liver. I. Normal, infection and intoxication. J. of exper. Med. **57**, 637 (1933).
— — Hemoglobin production factors in the human liver. II. Liver degeneration, cancer, cirrhosis and hepatic insufficiency. J. of exper. Med. **57**, 653 (1933).
— — Hemoglobin production factors in the human liver. III. Anemias-primary, aplastic and secondary-leucemias. J. of exper. Med. **57**, 671 (1933).
— — Blood regeneration in severe anemia. V. Influence of striated and smooth muscle feeding. Amer. J. Physiol. **79**, 260 (1927).
— — Blood regeneration in severe anemia. VI. Influence of kidney, chicken and fish liver and whole fish. Amer. J. Physiol. **79**, 271 (1927).
— — VIII. Influence of bone marrow, spleen, brain and pancreas feeding. The question of organic iron in the diet. Amer. J. Physiol. **80**, 391 (1927).
— — Influence of fresh and dried fruits. Amer. J. Physiol. **80**, 400 (1927).
— — Iron effect separated from organ effect in diet. Amer. J. Physiol. **80**, 400 (1927).
— — Bloodregeneration in severe anemia. X. Assimilation and conservation of bile pigment, blood hemoglobin and muscle hemoglobin. Amer. J. Physiol. **83**, 60 (1927).

WHIPPLE, G. H. and F. S. ROBSCHEIT-ROBBINS: Blood regeneration in severe anemias. XI. Iron effect separated from organ effect in diet. Amer. J. Physiol. **83**, 76 (1927).
— — Blood regeneration in severe anemias. XIV. A liver fraction potent in pern. anemia fed alone and combined with whole liver, liver ash and fresh bile. J. exper. Med. **49**, 215 (1929).
— — Blood regeneration in severe anemia. XVI. Optimum iron therapy and salt effect. Amer. J. Physiol. **92**, 362 (1930).
— — Blood regeneration in severe anemia. XVII. Influence of Maganese, Zinc, Copper, Aluminium, Iodine and phosphates. Amer. J. Physiol. **92**, 378 (1930).
— — Blood regeneration in severe anemia. XVIII. Influence of liver and blood saucage veal, eggs, chicken and gelatin. Amer. J. Physiol. **92**, 388 (1930).
— — Blood regeneration in severe anemia. XIX. Influence of spinach, cabbage, onions and orange juice. Amer. J. Physiol. **92**, 400 (1930).
— — C. A. ELDEN and W. M. SPERRY: XII. Potent influence of unorganic ash of apricots, liver, kidney and pineapple. J. of biol. Chem. **79**, 563 (1928).
— — — — XIII. Influence of certain copper salts upon hemoglobin output. J. of biol. Chem. **79**, 577 (1928).
— — — — Influence of unorganic ash of liver, kidney and apricots. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 416 (1928).
— — G. B. TAYLOR, E. J. MANWELL: Blood regeneration in severe anemia. XX. Conservation of sheep and goose hemoglobin given intravenously to form dog hemoglobin. Amer. J. Physiol. **92**, 408 (1930).
— — G. B. WALDEN: Blood regeneration in severe anemia. XXI. A liver fraction potent in anemia due to haemorrhage. Amer. J. med. Sci. **179**, 628 (1930).
WHITBY, L. E. H.: Leucocytic changes resulting from the treatment of pern. anemia with liver. Lancet **1928**, 214.
WICHELS, P. u. I. HÖFER: Blutbildungsstudien I. u. II. Mitt. Klin. Wschr. **1933**, 591, 903.
WILBUR and ADDIS: Urobilin, its clinical significance. Arch. int. Med. **1914**, Nr 13.
WILCOX: Zit. nach WILKINSON.
WILKINSON, J. F.: The gastric secretion in cases of diarrhoea and sore tongue. Clin. J., 11. Febr. **1931**.
— Hog's stomach in the treatment of pern. anemia. Clin. J., 25. März **1931**.
— Injection of highly purified liver preparations in pern. anemia. Lancet **1931**, 791.
— Über die Behandlung der perniziösen Anämie mit Schweinemagen. Klin. Wschr. **1931 I**, 791.
— Treatment of pern. anemia with hog's stomach. Brit. med. J. **1931**, Nr 3654, 85.
— The action of acetylcholine on the gastric secretion in man. Brit. J. exper. Path. **13**, 141 (1932).
— Activity of commercial preparations of hog's stomach. Brit. med. J. **1932**, Nr 3711, 325.
— The gastric secretion in pern. anemia. Quart. J. Med. **1932**, Nr 1, 1, 961.
— The gastric secretion in pern. anemia. Quart. J. Med. **25**, 361 (1932).
— Pern. anemia and pregnancy. J. Obstetr. **39**, Nr 2 (1932).
— The anti-anemic principle in stomach tissue. Proc. roy. Soc. Med. **26**, 21 (1933).
— The treatment of the anemias. Proc. roy. Soc. Med. **26**, 42 (1933).
— Diseases associated with pern. anemia in a study of 370 cases. Quart. J. Med. **1933**, Nr 7, 281.
— Pernicious anemia and malignant disease. Acta med. Scand. (Stockh.) **80**, 466 (1933).
— and W. BROCKBANK: Pepsin in the treatment of pern. anemia. Clin. J., 1. Okt. **1930**.
— — The early diagnosis of pern. anemia. Clin. J., 30. Sept. **1931**.
— — The importance of familial achlorhydria in the etiology of pern. anemia. Quart. J. Med. **24**, 219 (1931).
— and KLEIN: Investigation on the nature of haemapoietin. The antianaemic substances in hog's stomach. Biochemic. J. **27**, 600 (1933).
— — The active principle in hog's stomach effective in pern. anemia. Lancet **1932 I**, 719.
— — The relationship between the antianemic principles in stomach and liver. Lancet **1933**, 629.
WILLIAMS, H. A. and J. B. VAN DER VEER: Demonstration of the antianaemic factor in bovine gastric juice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 858 (1932); Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 46 (1932).

WILLIAMSON, C. S. and H. N. ETS: The problem of the iron reserve. Arch. int. Med. **40**, 668 (1927); **42**, 600 (1928).
WILLS, L.: Treatment of pern. anemia of pregnancy and tropical anemia. Brit. med. J. **1931**, Nr 3676, 1059.
— Spontaneous fluctuations in the reticulocytes counts in pigeons blood. Brit. J. exper. Path. **13**, 172 (1932).
— The pathology and treatment of anemia. II. The anhaematopoietic anemia. Lancet **1932 I**, 549.
— The nature of the haematopoietic factor in marmite. Lancet **1933 I**, 1283, 1297.
— and H. S. BILIMORIA: Studies in pern. anemia of pregnancy. V. Indian J. med. Res. **20**, 391 (1932).
— and M. M. MEHTA: Production of pern. anemia in rats by deficient feeding. Brit. med. J. **1930**, Nr 3625, 1167.
— and A. NAISH: A case of pern. anemia treated with vitamin B_2 from egg white. Lancet **1933 I**, 1286.
WINTROBE, M. M.: The volume and haemoglobine content of the red blood corpuscle. Amer. J. med. Sci. **177** (1929).
— Haemoglobin content, volume and thickness of the red blood corpuscle in pern. anemia etc. Amer. J. med. Sci. **181** (1931).
— and R. T. BEEBE: Idiopathic hypochromic anemia. Medicine **12**, 187 (1933).
— and H. S. SHUEMAKER: The occurence of macrocytic anemia in association with disorder of the liver together with a consideration of the relation of this anemia to pern. anemia. Kongreßzbl. inn. Med. **71**, 623 (1933).
WITTS, L. J.: Staphylococcal septicaemia complicating Addisons anemia. Guy's Hosp. Rep. **1930**, 203.
— Inefficacy of liver treatment in essential thrombopenia. Lancet **1931**, 809.
— The pathology and treatment of anemia. Lancet **1932 I**, 601—653.
— The treatment of the anemias. Proc. roy. Soc. Med. **26**, 17 (1933).
— Anemia in general practice. Brit. med. J., 24. Juni **1933**.
WOHLWILL: Funikuläre Myelose und Myelitis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **117/119**, 776 (1931).
WOLFF, V.: Funikuläre Myelose und Leberdiät. Med. Klin. **1928**.
ZADEK, J.: Zur Therapie des Morbus Biermer. Dtsch. med. Wschr. **1924**.
— Leberbehandlung und Pathogenese des Morbus Biermer. Med. Klin. **24** (1928).
— Todesfälle im Remissionsstadium der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1929 II**, 1527.
— Leitsätze zur Behandlung des Morbus Biermer. Ther. Gegenw. **1930**.
ZERFAS, L. G.: Liver extract for pern. anemia. Blood changes during the first month. Rep. of one hundred and one cases. Arch. int. Med. **47** (1931).
ZINK, CLARK u. EVANS: Zit. nach ERLSBACHER und KINDERMANN.

A. Einleitende Vorbemerkungen.

In dieser Monographie wird der Versuch unternommen, die *experimentellen Grundlagen* der Theorien über Angriffspunkt, Wirkungs- und Entstehungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips kritisch zusammenzufassen. Unter *Antiperniciosaprinzip* wird dabei jene Substanz verstanden, welche, vorwiegend in der Leber, aber auch sonst in anderen tierischen Organen vorkommend, bei angemessener Dosierung die hämatologischen Veränderungen der sog. „perniziösen Anämie" (der ADDISON-BIERMERschen Erkrankung) in eingreifender Weise zu beeinflussen vermag. Die Bezeichnung „Antiperniciosaprinzip" ist mit Absicht eine ganz unverbindliche. Sie drückt lediglich die Tatsache aus, daß durch diesen Stoff der perniziöse Charakter der Krankheit beseitigt oder gemindert werden kann.

Langsam, aber in immer steigendem Maße bricht sich bei den Forschern auf diesem Arbeitsgebiet die Anschauung Bahn, daß das Antiperniciosaprinzip

auch im biologischen Geschehen des normalen Organismus eine bedeutende, wenn auch noch nicht völlig durchsichtige Rolle spielen dürfte; daß es sich um einen jener Stoffe handelt, der, ebenso wie manche Schwermetalle, manche Vitamine, Hormone und Eiweißspaltprodukte, für den physiologischen Aufbau und Abbau der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins unbedingt notwendig ist.

Wir wissen heute noch sehr wenig über die komplizierten Vorgänge in den erythropoetischen Werkstätten, und es muß der Zukunft überlassen bleiben, die Erkrankungen des Blutes restlos auf Störungen dieser noch ungeklärten Prozesse zurückzuführen. Daher ist es derzeit auch nicht möglich, zu einem wirklich befriedigenden Verständnis der Pathogenese dieser Krankheiten zu gelangen. Es liegt nun aber im zwiespältigen Wesen der medizinischen Wissenschaften, die zugleich praktische und theoretische Disziplinen sind, daß immer wieder versucht wird, eine noch ungenügende Kenntnis von Tatsachen durch oft kühne Hypothesen zu überbrücken. An solchen Hypothesen herrscht nun auch auf dem Gebiete der perniziösen Anämie wahrlich kein Mangel. Droht doch die ADDISON-BIERMERsche Erkrankung geradezu eine „maladie des théories" zu werden (VEDDER).

Es kann nicht die Aufgabe dieser Monographie sein, jede einzelne dieser seit der Entdeckung der Lebertherapie aufgestellten Theorien ganz genau wiederzugeben. Dies würde den beschränkten Rahmen dieser Arbeit sprengen und hätte zum Teil wohl nur medizin-geschichtliche Bedeutung. Ebensowenig erscheint es möglich, alle Fragen der Ätiologie und Klinik der perniziösen Anämie hier erschöpfend zu behandeln. Die Problemgebiete der Pathogenese des Morbus Addison-Biermer und der Physio-Pathologie des Antiperniciosaprinzips überschneiden einander nur, ohne sich völlig zu decken. Allerdings muß jede Theorie, die den Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips zwanglos erklären will, immer wieder auch zu den Symptomen der perniziösen Anämie bzw. zu den therapeutisch bedingten Veränderungen Stellung nehmen. Darum sollen zunächst vor dem Eingehen auf alle diese Hypothesen die wichtigsten biologischen und klinischen Feststellungen über die Wirkung des Antiperniciosaprinzips beim Morbus Addison-Biermer besprochen werden, die ja als grundlegende Tatsachen die Basis für alle theoretischen Erwägungen bilden müssen.

B. Klinische und biologische Beobachtungen über die Wirkung des Antiperniciosaprinzips beim Morbus Addison-Biermer.

1. Vorkommen des Antiperniciosaprinzips in tierischen Organen.

Anfangs war die von MINOT und MURPHY 1926 zuerst angegebene Organotherapie der perniziösen Anämie ein diätetisches Behandlungsverfahren. Mit der Herstellung gut und sicher wirkender Organextrakte und deren immer weiter fortschreitender Reinigung von störenden Ballaststoffen ist jetzt aus der Diättherapie eine medikamentöse Therapie geworden. Als Prüfungsobjekt für die wirksame Substanz diente fast ausschließlich nur der an perniziöser Anämie erkrankte Mensch, da ein entsprechend leicht zu handhabender tierexperimenteller Test trotz zahlreicher darauf hinzielender Versuche verschiedenster Art bisher nicht zur Verfügung stand. Es wird eine der Hauptaufgaben dieser Arbeit sein, sich mit diesen von den einzelnen Theorien über den

Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips ausgehenden Testierungsverfahren näher zu befassen.

Das auch jetzt noch am meisten verwendete Organ, welches Antiperniciosaprinzip enthält, ist die *Leber*. Schon vor MINOT und MURPHY haben FENLON, GIBSON und HOWARD sowie CASTELLANI Leberkost bei Anämien verordnet, aber anscheinend in unzureichender Dosierung. Denn erst MINOT und MURPHY gaben relativ sehr große Mengen (120—250 g täglich) bei perniziöser Anämie und begründeten damit die Lebertherapie. Die Leber wurde in leicht gekochtem, halb oder sogar ganz rohem Zustand verabfolgt, da bald die Erfahrung lehrte, daß die Heilkraft der Speisen durch längeres Kochen und Braten verringert wird. Außerdem erhielten die Patienten noch reichlich frische Vegetabilien. Auch auf eine möglichste Einschränkung der Fettzufuhr (nur 30 g Butter täglich) wurde sehr großer Wert gelegt. Heute wissen wir, daß alle diese diätetischen Vorschriften unnötig sind, und daß es wohl ausschließlich auf die genügend große Zufuhr von Antiperniciosaprinzip mit den Lebergerichten ankommt.

Die wirksame Substanz kann nicht nur aus Rinds- und Schweinsleber, sondern auch aus der Leber anderer Tiere, z. B. von Pferden (PORTER, CONNER, RICHTER, MEYER, IVY u. a.) und auch von Fischen (CONNERY, HANSSEN, STUB und FORBECK u. a.) gewonnen werden. Theoretisch wichtig ist die Feststellung, daß auch die *fetale* Leber schon das Antiperniciosaprinzip enthält (BENCE, BERGLUND, WATKINS und JOHNSON).

Die Menge des antianämischen Stoffes in der Leber kann durch geeignete experimentelle Methoden verringert bzw. vermehrt werden. So zeigte BENCE, daß beim Schwein nach totaler Magenresektion die antiperniziöse Heilkraft der Leber derart operierter Tiere allmählich abnimmt, um nach einiger Zeit ganz zu verschwinden. REIMANN, WALDEN und CLOWES u. a. fanden wieder, daß Einwirkung von menschlichem Magensaft auf Frischleber im Brutschrank zu einer wesentlichen Vermehrung des Antiperniciosaprinzips in dem so behandelten Organe führt und HERRON und MCELLROY glauben, durch sterile Autolyse der Leber zu noch besseren Ergebnissen gelangen zu können. Dennoch wissen wir — wohl wegen des Mangels an einem geeigneten tierischen Testobjekt — bis jetzt noch sehr wenig darüber, ob der Gehalt der Leber an Antiperniciosaprinzip ähnlich wie der an Glykogen ein ständig wechselnder ist, oder ob er von der Art der Ernährung abhängt, oder ob er sich bei verschiedenen Erkrankungen ändert. Nur IVY, RICHTER und KIM haben die theoretisch äußerst bedeutsame Tatsache erheben können, daß die Leber von an unbehandelter perniziöser Anämie Verstorbenen kein Antiperniciosaprinzip mehr enthält.

Grundlegend sind weiter die Feststellungen, daß anscheinend das Antiperniciosaprinzip nicht nur in der Leber, sondern auch in zahlreichen anderen Organen vorkommt. So fanden es MINOT und MURPHY sowie CANN in der Niere, SUZMAN und UNGLEY im Gehirn (wenn auch in wesentlich geringerer Konzentration als in der Leber), HITZENBERGER in der Schweinslunge, MACH in menschlicher Placenta, INTROZZI in tierischen Lymphdrüsen, HUTH in der Nebennierenrinde. Inkonstant kommt es in der Hefe bzw. in manchen Hefepräparaten vor (GOODALL, DAVIDSON, UNGLEY).

Von größter praktischer Bedeutung war die Entdeckung von SHARP, STURGIS und ISAACS, daß Schweinemagen die Leber bei der Behandlung der Perniciosa nicht nur zu ersetzen, sondern sogar noch zu übertreffen vermag. Es

ist wahrscheinlich, daß auch in den Magenpräparaten Antiperniciosaprinzip vorhanden ist, doch dürfte bei der Wirkung des „Ventrikulins" noch jener Faktor eine Rolle spielen, der auch die Entstehung des antianämischen Stoffes im Organismus bedingt. Auf diesen ganzen Fragenkomplex soll erst später ausführlich eingegangen werden.

Als ungeeignet zur Ernährungstherapie des Morbus Addison-Biermer hat sich das Muskelfleisch, auch in größeren Quantitäten verabreicht, erwiesen (CASTLE u. v. a.), ebenso Pankreas (WILKINSON) und Hühnereier (SINGER).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Antiperniciosaprinzip einen Stoff darstellt, der beim normalen Individuum in zahlreichen Organen, wenn auch in wechselnden Konzentrationen vorzukommen scheint.

Von PAL und seiner Schule ist nun die Ansicht ausgesprochen worden, daß das Antiperniciosaprinzip keine einheitliche Substanz sein dürfte; vielmehr wäre der Lebereffekt auf die Wirkung verschiedener, zur Gruppe der biogenen Amine gehörender Stoffe zurückzuführen. Einen Beweis für diese Anschauung sieht PAL in den Arbeiten seiner Schüler HUTH, KESSLER und SCHECHTER, die mit Histamin und ebenso mit Cholin bei perniziösen und auch bei sekundären Anämien Besserungen des Blutbefundes erzielen konnten. DANIELOPULO und BRAUNER sahen ebenfalls gute Erfolge vom Cholin. FONTÈS und THIVOLLE vermuteten im Histidin und Tryptophan das wirksame Antiperniciosaprinzip. Demgegenüber muß aber bemerkt werden, daß die Wirkung des Antiperniciosaprinzips nicht nur in einer Besserung des Hämoglobin- und des Erythrocytenbefundes besteht. Dies konnte man auch mit Arsen in der Vor-Leber-Ära zumindestens zeitweise erreichen und doch wird wohl niemand das Arsen mit der wirksamen Organsubstanz identifizieren wollen. Die chemische Fraktionierung der Leberextrakte (s. Abschnitt F) hat mit Sicherheit ergeben, daß das Antiperniciosaprinzip weder Histamin, noch Histidin, Tryptophan oder Cholin ist, wohl aber vermutlich ein biogenes Amin. Dieses bewirkt im perniziös-anämischen Organismus Umwandlungen, die sich von den durch andere Substanzen bedingten sehr wesentlich unterscheiden. Solange nun nicht der sichere Nachweis erbracht ist, daß der gleiche Effekt durch ganz verschiedene Stoffe zu erzwingen ist, solange dürfte auch kaum ein Grund vorhanden sein, die Ansicht von der *Einheitlichkeit* des Antiperniciosaprinzips aufzugeben.

2. Applikationsarten.

Sind auch die Erfolge der Leberdiät unbestreitbare, so stellt doch dieses Behandlungsverfahren oftmals allzu große Ansprüche an die Patienten. Es ist nicht jedermanns Sache, in schwer leidendem Zustand große Lebermengen zu sich zu nehmen. Dabei erwies sich noch die von MINOT und MURPHY angegebene Tagesdosis von 250 g mitunter als zu geringfügig.

Zur Überwindung dieser Schwierigkeit wurde deshalb empfohlen, Leberemulsionen mittels der Magensonde (MINOT und MURPHY) oder in Form von Klysmen (HITTMAIER, PULFRICH, RETZNIKOFF, SCHILLING u. a.) zu verabfolgen. Aber auch diese Methoden kommen für längere Zeiträume kaum in Betracht. Erst mit der Herstellung gleichwertiger Extrakte aus der Leber wurde hier Wandel geschaffen. Der Biochemiker COHN unternahm es in Gemeinschaft mit MINOT und vielen Mitarbeitern, das wirksame Prinzip der Leber weitestgehend zu isolieren. Darauf soll erst ausführlich im Kapitel über die Chemie des

Antiperniciosaprinzips eingegangen werden. Hier sei nur vorwegnehmend bemerkt, daß es gelang, eine Fraktion G zu gewinnen, die in täglichen Gaben von 9—14 g verabreicht denselben therapeutischen Umschwung im Krankheitsbilde der Perniciosa vollbrachte wie die Frischleber. Die Fraktion G wurde als Präparat Nr. 343 von der amerikanischen Fabrik Lilly & Co. in den Handel gebracht und gelangte in den Vereinigten Staaten zu großer Verbreitung. Bald eignete sich auch die pharmazeutische Industrie aller anderen Länder diesen Fortschritt an und zahlreiche Präparate mit ebenso zahlreichen Namen wurden geschaffen.

Im Verlauf der weiteren klinischen Erfahrungen zeigten sich aber auch einige sehr fühlbare Nachteile dieser Extrakte. Der Gehalt an Antiperniciosaprinzip war wechselnd, ohne daß diese Schwankungen auf eindeutig nachweisbare Fehler bei der Herstellung hätten bezogen werden können. Die Möglichkeit einer tierexperimentellen Eichung war ja leider mangels eines geeigneten Testobjektes nicht gegeben. Auch waren die Extrakte, bezogen auf die Menge des Ausgangsmaterials, wesentlich schwächer in ihrer klinischen Wirksamkeit als dieses selbst. BEEBE, MURPHY u. a. schätzen den „Bearbeitungsverlust" des „Rohstoffes Frischleber" zur Herstellung der Fraktion G auf 40—50%. In Anbetracht des noch immer nicht genug gewürdigten Umstandes, daß bei jedem Fall von perniziöser Anämie individuell dosiert werden muß und daß manchmal, besonders bei der oralen Applikation des Antiperniciosaprinzips, sogar ein Mehrfaches der Durchschnittsdosis erforderlich ist, dann auch wohl wegen des nicht genug berücksichtigten Extraktionsverlustes, werden die oft ungünstig lautenden Urteile vieler Therapeuten über die Leberextrakte verständlich.

In theoretischer Hinsicht ist aber die Extraktherstellung überaus bedeutsam gewesen. *Denn dadurch ist es erst möglich geworden, die Wirkung des Antiperniciosaprinzips von der des Gesamtorganes genauer abzugrenzen.*

Der nächste große Fortschritt war der Übergang von der oralen zur parenteralen Applikationsform des Antiperniciosaprinzips. Auf die zahlreichen Publikationen, die sich mit der klinischen Wirksamkeit der einzelnen Fabrikspräparate beschäftigen, kann in dieser vorwiegend theoretischen Fragen gewidmeten Arbeit nicht namentlich eingegangen werden. Es sei nur erwähnt, daß das erste einwandfreie, intramuskulär injizierbare Extrakt, „*Campolon*" genannt, von GÄNSSLEN angegeben wurde, nachdem schon vorher JENEY sowie BECKMANN über günstige Erfahrungen mit parenteraler Leberzufuhr im Tierexperiment berichtet hatten. GÄNSSLEN preßte die Frischleber unter hohem Druck aus und fand, daß nach sorgfältiger Enteiweißung die Injektion einer Extraktmenge, entsprechend 5 g des Ausgangsmaterials, genügte, um dieselben therapeutischen Wirkungen hervorzurufen wie etwa 250—300 g Frischleber. CONNERY und GOLDWATER, CASTLE und TAYLOR u. a. verwendeten die Fraktion G zur intravenösen Injektion, nachdem die blutdrucksenkende Eigenschaft dieses Extraktes durch gleichzeitige Beigabe von Adrenalin paralysiert zu werden vermochte. Seither ist es gelungen, eine Fraktion J E herzustellen (COHN, MINOT, MEEKIN), die keine depressorischen Substanzen mehr enthält und durch weitere Reinigungsverfahren, wie durch die Permutitmethode von ISAACS, STURGIS, GOLDHAMER und BETHELL, wird die Injektionsbehandlung auch mit großen Dosen immer mehr von unerwünschten Begleiterscheinungen (Hitzegefühl, Übelkeit, Fieber) befreit. Aber auch diese Extrakte zeigen die Nachteile

der peroralen: Schwankungen in der Wirksamkeit infolge der fehlenden Standardisierung (STIEGER, KLOSTER u. a.). Auch die Möglichkeit, daß es ein Altern der Extrakte gibt, eine Abnahme der Wirkungsstärke mit der Zeit, entbehrt bisher der Prüfung.

Theoretisch von Wichtigkeit ist die Tatsache der ganz außerordentlich großen Differenz zwischen den therapeutischen Dosen bei der parenteralen und der oralen Zuführungsart. Zur Injektionsbehandlung sind täglich nur etwa $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ der peroralen Mengen nötig (GÄNSSLEN, MINOT, HENRY, MILLS und FARQUHARSON), so daß man mit *einer* Tagesdosis Frischleber nach Verarbeitung zum injizierbaren Extrakt bis zur Erzielung einer völligen Remission sein Auslangen finden kann. Dieser Umstand weist darauf hin, daß bei der parenteralen Applikationsart ganz andersartige Wirkungsmöglichkeiten für das Antiperniciosaprinzip vorhanden sein müssen als bei der peroralen.

REIMANN, SINEK und FRITSCH bringen den gewaltigen quantitativen Unterschied der jeweils notwendigen Lebermengen einerseits mit den besonderen Eigenschaften des antiperniziösen Leberstoffes, andererseits mit den Verhältnissen und Bedingungen in Zusammenhang, welche bei der oralen Einverleibung von Bedeutung sind. Das Antiperniciosaprinzip erweist sich als sehr leicht adsorbierbar und zeigt ein festes Haftvermögen an organischen Stoffen. Dadurch ist die wirksame Substanz aber nur sehr schlecht von den anderen Leberbestandteilen abtrennbar. Dies macht sich auch bei der chemischen Extraktion bemerkbar und bedingt dabei die großen Verluste. Dazu kommt nun noch, daß die Ausnützung der Nahrung bei der pathologischen Beschaffenheit des Verdauungstraktes, wie sie bei der Perniciosa fast immer besteht, eine sehr mangelhafte ist. Die Achylie bedingt eine ungenügende Aufschließung der Leberspeisen, die schnelle Darmpassage der Ingesta eine wesentliche Herabsetzung der Resorption des wirksamen Stoffes. REIMANN, SINEK und FRITSCH machen es ferner sehr wahrscheinlich, daß vorwiegend nur die obersten Darmabschnitte für die Aufsaugung des Antiperniciosaprinzips in Betracht kommen dürften. Sie fanden nämlich, daß bei Darreichung von Leberextrakten mittels langer Sonden der therapeutische Effekt um so schlechter und unsicherer ausfällt, je tiefer gelegenen Darmteilen die wirksame Substanz zuerst angeboten wird. Für das Zustandekommen der großen Differenz zwischen oraler und parenteraler Dosis ist nun das Zusammentreffen aller dieser Momente verantwortlich zu machen.

Weitere Untersuchungen waren dem Problem gewidmet, ob es möglich sei, die tägliche Zufuhr kleiner Mengen Antiperiniciosaprinzip durch Verabreichung größerer Quantitäten in längeren Zeitabständen zu ersetzen. Darüber liegen Untersuchungen mit Extrakten für beide Anwendungsarten vor. BLOOMFIELD und WYCKHOFF sahen bei makrocytärer Sprueanämie, RIDDLE und STURGIS, CONNERY und GOLDWATER bei kryptogenetischer Perniciosa von der einmaligen Einnahme von Leberextrakten, entsprechend 2—3 kg Frischleber, einen gleichwertigen Effekt wie von der täglichen Zufuhr der kleineren Mengen. Auch GÄNSSLEN beobachtete ebenfalls schon bei seinen Campoloninjektionen eine anhaltende Wirkung, ebenso STIEGER u. a. Bei angemessener Dosierung kann sogar mit einer *einmaligen* intramuskulären (SINGER) oder intravenösen (CASTLE-STRAUSS) Injektion eines konzentrierten Extraktes auch bei schwersten Anämien eine Wiederherstellung des Blutbefundes zu normalen Werten erzwungen werden.

Letzthin ist dasselbe auch JOSEFSON mit intraossalen Injektionen gelungen. Da nun bei dem allergrößten Teil der einmal an perniciöser Anämie Erkrankten zur Erhaltung des erreichten vollwertigen Blutstatus ständige Zufuhr von Antiperniciosaprinzip unbedingt nötig ist, so kommt der Möglichkeit, mit seltenen aber größeren Dosen andauernde Beeinflussungen erzielen zu können, eine erhebliche praktisch-medizinische Bedeutung zu (MINOT, MURPHY, DAVIDSON, MORAWITZ, NORPOTH, SINGER, SCHULTZER u. a.).

Zur Lehre vom Wirkungsmechanismus liefern auch diese Arbeiten einen sehr wertvollen Beitrag. Unbedingt notwendig erscheint zunächst die Annahme einer *Depotwirkung* des Antiperniciosaprinzips. Anders ist wohl das Ergebnis der vollen Wirksamkeit einer einmaligen größeren Dosis kaum zu erklären. Nun haben IVY, RICHTER und KIM, wie schon früher teilweise erwähnt, nachgewiesen, daß die Leber von unbehandelt an perniziöser Anämie Verstorbenen kein Antiperniciosaprinzip mehr enthält, wohl aber die Leber von mit Extrakt behandelten Patienten. Der Schluß, daß auch die nicht erkrankte normale Menschenleber ständig Antiperniciosaprinzip deponiert, ebenso wie wohl die Tierleber, erscheint nach alledem völlig gerechtfertigt. Bringt man aber die Erkenntnisse über das Vorkommen der wirksamen Substanz in tierischen Geweben damit in Beziehung, so muß auch angenommen werden, daß nicht nur die Leber, sondern auch die anderen Organe zur Speicherung herangezogen werden und da ferner das Antiperniciosaprinzip doch vorwiegend am Knochenmark seine Funktion ausüben dürfte, so eröffnet sich hier auf einmal ein ungeahnter Einblick in die so außerordentlich komplizierten Korrelationen der einzelnen Organe untereinander.

3. Die Reticulocytenkrise.

Die wissenschaftliche Bearbeitung der Wirkung der Lebertherapie beim Morbus Addison-Biermer führte zum genauen Studium einer sehr eigenartigen Knochenmarksreaktion: der *Reticulocytenkrise,* die durch den Umstand einer sogar mathematisch formulierbaren, quantitativen Auswertung so recht eigentlich erst die Erwerbung fast aller bisherigen Erkenntnisse über das Antiperniciosaprinzip ermöglichte.

Unter *Reticulocyten* werden jugendliche, unreife Erythrocyten verstanden, die sich von den anderen — reifen — roten Blutkörperchen durch den Nachweis einer reticulofilamentären Struktur bei der supravitalen Färbung unterscheiden lassen. Die Deutung des Reticulums als eines Kriteriums mangelnder Zellreife war lange Zeit umstritten, hat aber Dank den Arbeiten von FERRATA und SEYFARTH jetzt allgemeine Anerkennung gefunden. Im Knochenmark sind die reticulierten Normocyten ständig auffindbar. Nach ISTOMANOWA soll sogar dort jede Zelle der erythropoetischen Reihe vitalgranuliert sein.

Im zirkulierenden *normalen* Blute ist die Zahl der Reticulocyten relativ geringfügig. Die Angaben hierüber hängen von der angewandten Färbetechnik der Untersucher ab. Je verfeinerter die Methoden werden, desto mehr steigt die auffindbare Anzahl der schon physiologischerweise nachweisbaren vitalgranulierten roten Blutkörperchen. HEILMEYER und TRACHTENBERG finden mit der verbesserten Technik von HOLBOLL 8—14‰, EDERLE mit seiner Methode sogar 7—26‰ Reticulocyten, im Gegensatz zu den meisten früheren Angaben von 1—3‰ (SEYFARTH, MORAWITZ, NAEGELI, v. BOROS u. a.). Alle diese Werte

sind aber mit einer gewissen Reserve zu behandeln, da PORTER und IRVING ebenso wie RIDDLE und STURGIS auf nicht unerhebliche Tagesschwankungen der Reticulocyten im strömenden Blute aufmerksam machten. Vor allem nach der Dichte des Reticulums unterscheiden HEILMEYER, TRACHTENBERG, sowie RIDDLE vier Arten von Reticulocyten, welche Einteilung als eine Klassifizierung des Reifegrades aufzufassen ist. EDERLE glaubt mit zwei Gruppen sein Auslangen finden zu können.

Die Ausreifung der ins Blut eingeschwemmten Vitalgranulierten erfolgt nun anscheinend nach den Untersuchungen von PEPPER, DENNECKE, SEYFARTH, HEATH-DALAND und neuerdings von HEILMEYER in der Strombahn. Die Reifungszeit dürfte nach dem letztgenannten Autor ungefähr 1—2 Tage betragen, welcher Zeitraum auch durch Bestimmung der Sauerstoffzehrung des Blutes ermittelt wurde, deren Ausmaß ja mit der Anzahl der vorhandenen Reticulocyten weitestgehend verknüpft ist (Literatur: MORAWITZ).

Es ist nun einleuchtend, daß die Menge der zirkulierenden Reticulocyten sicherlich ein gewisses Maß für die ständig stattfindende Bluterneuerung darstellt, dem um so mehr Bedeutung zukommen würde, wenn tatsächlich nur Reticulocyten und nicht auch schon vollausgereifte Erythrocyten das Knochenmark verließen, wie dies in letzter Zeit HEILMEYER annimmt. Diese Hypothese HEILMEYERs erscheint jedoch durchaus nicht genügend gestützt, was auch EDERLE sowie PASCHKIS betonen.

Es wird immer eine der Hauptbestrebungen der Hämatologie sein müssen, aus den Elementen des zirkulierenden Blutes die Art und das Ausmaß der Funktion der so schwer zugänglichen Produktionsstätten erschließen zu wollen. Dies setzt aber eine genaue Kenntnis aller Faktoren voraus, welche die Ausschwemmung der Blutzellen zu beeinflussen vermögen; und darüber — man muß es sich ehrlich eingestehen — sind doch noch allzuwenig Einzelheiten bekannt geworden.

Das myeloische Gewebe im Knochenmark dürfte keine nervöse Regulation besitzen. Nur feinste Nervenästchen begleiten die Gefäße (NAEGELI). Die Ausschwemmung kann also normalerweise nur von in weitestem Sinne hormonalen Faktoren, bzw. bei pathologischen Prozessen von Störungen derartiger Korrelationen oder aber von direkt angreifenden körperfremden „toxischen" Stoffen abhängen. Für den Mechanismus der Reticulocytenausschwemmung sind nun einige neuere Forschungsergebnisse von ganz besonderem Interesse. HEILMEYER und seine Mitarbeiter zeigten nämlich, daß beim Kaninchen auf Hirnstich in das Diencephalon eine Reticulocytose erfolgt, die oft tagelang anhält, ohne daß die Zahl der Erythrocyten wesentlich ansteigt. Es gelang, das nervöse Zentrum in der Regio subthalamica zu lokalisieren. Nach Halsmarkdurchschneidung bleibt der Effekt des Hirnstiches aus, nicht aber nach Brust- und Lendenmarkausschaltung. Weitere Experimente bekräftigten die Vermutung, daß die Steuerung der Reticulocytose über das hormonale System, vor allem über die Schilddrüse, erfolgt. Strumektomie vermindert die Reticulocytenwerte, welche Verringerung sich durch Thyroxingaben wieder beseitigen läßt. Daß beim Morbus Basedow oftmals mehr oder weniger hohe Werte für die Vitalgranulierten erhebbar sind, ist eine bekannte klinische Erfahrung (LANDSBERG, THADDEA, WERMER) und stimmt sehr gut mit diesen experimentellen Ergebnissen überein.

Wenn nun trotz dieser Vermehrung der jungen unreifen Erythrocyten beim Hyperthyreoidismus nur selten eine nennenswerte Polyglobulie zu beobachten ist, so liegt der Grund dafür darin, daß nicht nur die Erythropoese, sondern auch die Erythrolyse in gleicher Weise überdimensioniert ist (HEILMEYER). Es ist eben bei dieser Erkrankung sowohl der Grundumsatz als auch der Blutumsatz pathologisch gesteigert.

Wird somit wohl mit Recht eine gesteigerte Blutreticulocytose als ein Anzeichen einer verstärkten Knochenmarksfunktion gedeutet, so erscheint es verständlich, daß besonders das Verhalten der vitalgranulierten Zellen bei den einzelnen Anämien studiert und neben anderen Symptomen in äußerst bestechender Weise als Einteilungsprinzip der verschiedenen Formen der Blutarmut heranzuziehen versucht wurde (z. B. DUESBERG). Man darf nur niemals vergessen, hier ebensowenig wie bei der Beurteilung des Umfanges irgendeiner Produktion überhaupt, neben der Quantität auch die Qualität der Erzeugnisse zu berücksichtigen. Und es zeigt sich, daß gerade bei den schwersten Anämien zwar oft zahlreiche, aber schon an den eingreifenden Gestaltsveränderungen als biologisch minderwertig erkennbare Erythrocyten in die Blutbahn abgegeben werden.

Ohne auf Einzelheiten näher einzugehen, können zwanglos, rein nach quantitativen Gesichtspunkten, drei große Formenkreise von Anämien unterschieden werden. Nämlich

1. Anämien, bei denen die Blutreticulocytose mit einer pathologisch-anatomisch feststellbaren Mehrleistung des Markes parallel geht. Hierher gehört z. B. der hämolytische Ikterus.

2. Die aplastischen Formen der Blutarmut, bei denen ein zellarmes Mark auch nur ganz geringe Mengen von Reticulocyten auszuschwemmen vermag, und

3. endlich Anämien, bei denen im Blute eher unternormale Reticulocytenwerte erhebbar sind, bei denen aber in den erythropoetischen Werkstätten dennoch eine lebhafte Neubildung stattfindet. Bei dieser letzteren Form besteht also eine Dissoziation zwischen Ausschwemmung und Zellproduktion im Knochenmark. Man hat diesen Zustand als *„Knochenmarksperre"* (MORAWITZ-DENNECKE) oder als *„Knochenmarkblockierung"* (UCKO) bezeichnet. Zu diesem Formenkreis klinischer Anämien gehört nun der Morbus Addison-Biermer und, nach DUESBERG, auch die Anämie bei Bleivergiftung und bei kongenitaler Porphyrinurie.

In älteren Arbeiten findet man zwar vielfach die Angabe über erhöhte Reticulocytenwerte bei unbehandelter vollausgebildeter Perniciosa, doch besteht diese nicht zu Recht, wie die sorgfältigen Untersuchungen der amerikanischen Autoren, ebenso die von BELONOGOWA, HEILMEYER, UCKO, DUESBERG u. a. ergeben haben.

Die Erkenntnis nun, daß bei der perniziösen Anämie eine Knochenmarksblockierung vorhanden ist, ermöglicht ein tieferes Verständnis der Wirkung des Antiperniciosaprinzips. *Denn durch die Zufuhr von Leber wird diese Sperre aufgehoben; die Antwort des Knochenmarks darauf ist die Reticulocytenkrise.*

Es ist das bleibende Verdienst vor allem der Bostoner Hämatologenschule (MINOT, COHN, MURPHY, LAWSON, STETSON, ALLES und SALTER), dieses biologische Phänomen sorgfältigst studiert und die hier vorwaltenden Gesetzmäßigkeiten deutlich erfaßt zu haben.

Wird nur genügend Antiperniciosaprinzip zugeführt, so erfolgt die Reticulocytenkrise mit sehr großer Regelmäßigkeit. Zwischen dem dritten und neunten, meist am fünften Tage, steigt die Zahl der Vitalgranulierten plötzlich jäh an, erreicht wenige Tage später ein Maximum (meistens fünfter bis neunter Tag) und sinkt nun anfangs schneller, später langsamer wieder ab, um nach etwa 15—20 Tagen normale Werte zu erreichen.

Dies gilt vorwiegend für die tägliche orale Applikationsart. Bei Verwendung sehr großer Dosen kann sowohl bei peroraler als auch besonders bei parenteraler Zufuhr des Antiperniciosaprinzips die Reticulocytenausschwemmung mitunter sogar früher erfolgen (RIDDLE und STURGIS, MURPHY u. a.).

Der Ablauf der Reticulocytenkrise ist vor allem von folgenden Faktoren abhängig:

1. *Von der Menge der verabreichten wirksamen Substanz.* Werden unzureichende Quantitäten gegeben, so wird die Kurve flacher und die Ausschwemmung erfolgt verhältnismäßig erst spät. Wird erst nach einer ungenügenden Dosis später die optimale verabfolgt, so entstehen doppelgipfelige Kurven und zwar erfolgt der höhere Anstieg erst nach der zweiten, größeren Menge Antiperniciosaprinzip.

2. *Von der Anzahl der zirkulierenden roten Blutkörperchen vor Beginn der Therapie.* Je kleiner dieser Erythrocytenwert ist, um so größer ist die zu beobachtende maximale Reticulocytenzahl während der Krise. Beträgt die Menge der Erythrocyten pro Kubikmillimeter vor der Leberzufuhr mehr als 3 Millionen, so tritt überhaupt keine nennenswerte Ausschwemmung von vitalgranulierten Zellen auf. MINOT, COHN, MURPHY und LAWSON konnten nun bestimmte mathematische Relationen zwischen der Erythrocytenzahl vor der Behandlung (E_o), der Menge der Erythrocyten auf der Höhe der Kurve (E_p) und der überhaupt erreichten maximalen *Prozentzahl* der Reticulocyten (R) feststellen und in den folgenden Gleichungen ausdrücken:

$$E_p R = \frac{E_o R}{1 - R} = 0{,}73 - 0{,}2 E_o .$$

Zur Bestimmung dieser Größen sind also während der Krise täglich genaue Erythrocyten- und Reticulocytenzählungen nötig. Es gelang nun RIDDLE aus der Kombination beider Gleichungen den Wert E_p zu eliminieren und durch Aufstellung der Formel

$$R = \frac{0{,}73 - 0{,}2 E_o}{0{,}73 + 0{,}8 E_o} \cdot 100$$

wurde es möglich, in sehr einfacher Weise aus der Höhe der Erythrocytenzahl vor der Reticulocytenkrise das bei optimaler Dosis zu erwartende Maximum an vitalgranulierten Zellen sogar schon im Voraus zu berechnen.

Alle diese Gleichungen beruhen auf der Voraussetzung, daß der Wert E_p, also die Zunahme der zirkulierenden roten Blutkörperchen vom Anfang bis zum Gipfel der Kurve, nur von den ausgeschwemmten vitalgranulierten Zellen herrührt und nicht auch von reifen Erythrocyten. Dies ist eine vielleicht zutreffende, aber durchaus nicht bewiesene Annahme, wie dies auch MINOT, COHN, ALLES und SALTER sowie RIDDLE selbst betonen. Erwähnenswert ist, daß mitunter, wenn auch sehr selten, die Reticulocytenkrise ganz ausbleiben kann und die Verbesserung des Blutstatus nur mit ausgereiften roten Blutkörperchen erfolgt. Derartige Beobachtungen wurden von NAEGELI, DALLA

VOLTA, PASCHKIS und DIAMANT hervorgehoben, ebenso auch von MINOT und MURPHY selbst. BERGLUND, WATKINS und JOHNSON machten die gleiche Erfahrung bei Verwendung von Embryonenleber und wollen das Fehlen der Reticulocytenausschwemmung mit der Eigenart des fetalen Gewebes in Beziehung bringen. BENCE sah aber Reticulocytenkrisen bei Injektion von Extrakten aus der Leber von Kalbsfeten. Ebenso fehlt häufig die Reticulocytenkrise nach großen, öfters wiederholten Bluttransfusionen (MINOT, MURPHY und STETSON). Eine beachtenswerte Fehlerquelle bei der Bestimmung der Reticulocyten stellen ferner auch die schon erwähnten Tagesschwankungen dar (PORTER und IRVING), die besonders bei den hohen Werten während der Krise sehr deutlich ausgeprägt sein können. Da die vitalgranulierten Zellen erst während mehrerer Tage in der Strombahn ausreifen, so kann die bei einer Zählung festgestellte Vermehrung der Reticulocyten sich auch nicht mit der Anzahl der tatsächlich neu ausgeschwemmten unreifen Zellen völlig decken, da ja der Anteil der noch, bzw. nicht mehr retikulierten Elemente nicht gesondert erfaßbar ist. Von Interesse sind die Angaben von RIDDLE und HEILMEYER sowie von DAVIDSON und CRIE, daß beim Beginn der Krise vorwiegend sehr dicht retikulierte, d. h. also ganz besonders unreife Zellen im Blute erscheinen, während dies später nicht mehr der Fall ist.

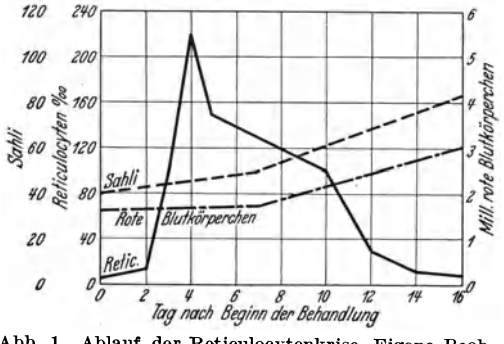


Abb. 1. Ablauf der Reticulocytenkrise. Eigene Beobachtung: 8 Ampullen Pernaemon forte auf einmal. R: errechnet: 220‰; ermittelt: 222‰.

Ebenso spielt auch hier die individuell verschiedene Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes eine nicht zu unterschätzende Rolle. Auch die ganz ungleichwertigen, oft sehr differenten Verfahren zur Reticulocytenbestimmung stellen mitunter ein Hindernis bei der Beurteilung von Reticulocytenkrisen dar, welches allerdings mit der Einigung auf eine Standardmethode zu beseitigen wäre.

Mögen deshalb auch manche sonst unerklärliche Abweichungen der tatsächlich ermittelten von den errechneten Werten auf allen diesen eben erörterten Faktoren beruhen — exakte Mathematik ist eben auf biologische Phänomene nur unvollkommen anwendbar —, im allgemeinen haben sich doch diese Formeln praktisch an Hunderten von Perniciosafällen ganz hervorragend bewährt (RIDDLE, ZERFAS u. a.). Und erst durch diese quantitative Auswertung des Ablaufes der Reticulocytenkrise konnten viele wichtige Erkenntnisse gewonnen werden.

So wurde z. B. das Vorkommen und zum Teil auch die Konzentration des Antiperniciosaprinzips in den einzelnen tierischen Organen auf diesem Wege ermittelt und auch die klinische Brauchbarkeit der Leberextrakte wird noch immer an der Reticulocytenkrise geprüft. Ebenso wurde bei den Versuchen zur Isolierung und Identifizierung des Antiperniciosaprinzips größtenteils diese Methodik verwendet.

Es gelang derart ferner die besonders hervorzuhebende Feststellung, daß akute Infekte den Effekt der wirksamen Substanz sehr wesentlich abzuschwächen

vermögen. Diese schon von MINOT und MURPHY gemachte Beobachtung kann jeder über ein größeres Krankenmaterial verfügende Kliniker bestätigen. Es liegt hier somit eine sichere *toxisch bedingte* Beeinflussung des Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips vor, eine für die Toxintheorie bedeutsame Tatsache.

Die Reticulocytenkrise ist in keiner Hinsicht eine spezifische Reaktion. Ausschwemmung von vitalgranulierten Zellen kann auch durch andere Stoffe, nicht nur durch das Leberprinzip, ausgelöst werden und kommt auch bei anderen Anämien, nicht nur bei der Perniciosa, vor. So wurden schon geraume Zeit vor der Entdeckung von MINOT und MURPHY bei hypochromen Anämien durch Eisen und beim Morbus Addison-Biermer durch Arsen bewirkte beträchtliche Reticulocytenvermehrungen beobachtet (Literatur: NAEGELI, v. BOROS). Nach MINOT verlaufen auch die Spontanremissionen bei der Perniciosa mit Reticulocytenkrisen, genau so wie wenn Antiperniciosaprinzip zugeführt worden wäre. Oft allerdings ist das Reticulocytenmaximum dabei relativ niedrig, so wie bei der Verwendung nicht optimaler Lebermengen. Die Unspezifität der Krise ist naturgemäß für manche Fragestellungen sehr hinderlich. Es muß als eine Tatsache bewertet werden, daß das Knochenmark auf die Verabfolgung von ganz differenten Substanzen in der gleichen Art, nämlich mit der Ausschwemmung von unreifen Zellen, reagiert. Vielfach wurde diese Reaktion als eine Reizwirkung aufgefaßt. Auch beim gesunden Menschen kann man, wie dies WICHELS und HÖFER für das Eisen und das Arsen gezeigt haben, bei Verwendung angemessen großer Dosen Reticulocytenausschwemmungen erzwingen. Diese Reaktion des Knochenmarkes ist aber, wie die Erfahrung lehrt, auch in hohem Grade abhängig von dem jeweiligen Funktionszustand des erythropoetischen Systems. So wird die Knochenmarksperre bei der perniziösen Anämie durch das Antiperniciosaprinzip in ganz anderer Weise aufgehoben als durch andere Substanzen. Darum ist es notwendig, zunächst die Wirkung des Antiperniciosaprinzips auf die Knochenmarksproduktion bei dieser Erkrankung zu untersuchen, da erst auf diesem Wege ein volles Verständnis des Phänomens der Reticulocytenkrise bei der Lebertherapie erreicht werden kann.

4. Die Wirkung auf das Knochenmark.

Das Studium der Wirkung des Antiperniciosaprinzips auf die morphologische Struktur des Knochenmarkes beim Morbus Addison-Biermer wurde erst möglich durch die Anwendung der jetzt schon sehr vervollkommneten Technik der Punktion des Markes am lebenden Menschen (GHEDINI, SEYFARTH, ARINKIN). Nur so gelang es, durch öfters wiederholte Untersuchungen vor und während der Behandlung die charakteristischen Umwandlungen in den Blutbildungsstätten zu fixieren und mit den entsprechenden Veränderungen im cellulären Blutbilde in Beziehung zu bringen.

Seit COHNHEIM (1876) bei der perniziösen Anämie als Erster das rote Mark in den Röhrenknochen entdeckte, ist dieser Befund einer meist stark ausgebildeten *Hyperplasie* des erythropoetischen Gewebes bei den zur Sektion gekommenen Fällen immer wieder bestätigt worden. Nach den Studien SHEARDs und PEABODYs treten die krankhaften Veränderungen zunächst in den flachen Knochen auf, um erst später das Mark der Röhrenknochen, zuletzt das der Tibia zu erfassen. Deshalb ist nach PEABODY gerade das Tibialmark ein besonders

feiner Index für die pathologischen Umwandlungen in den verschiedensten Krankheitsstadien. Meist wird aber doch die Punktion des Sternalmarkes — wohl wegen der weniger schwierigen Technik — zur Untersuchung herangezogen.

In qualitativer Hinsicht ist das Knochenmark bei der Perniciosa gekennzeichnet durch den *Rückschlag der Blutbildung in frühembryonale Bahnen* (EHRLICH, NAEGELI). Während vor der Bildung der Leberanlage beim Embryo nur Zellen von megalocytärem Typus nachweisbar sind, treten mit der Entwicklung dieses Organes die ersten normocytären Formen auf. Nach einem Zwischenstadium, in welchem die Elemente beider Zellgenerationen nebeneinander vorkommen, werden die megalocytären frühembryonalen von den normocytären Zellen vollständig verdrängt. NAEGELI ist nun immer in sehr entschiedener Weise dafür eingetreten, daß hier zwei scharf zu trennende, niemals ineinander übergehende Zellreihen vorliegen, die auch einen ganz verschiedenen Ursprung haben, da sich die Megaloblasten aus indifferenten Gefäßendothelien, die Normo-, bzw. Makroblasten aus Mesenchymzellen entwickeln. Außer beim Embryo kommen nach NAEGELI megalocytäre Zellformen nur bei der perniziösen Anämie vor und dadurch ist dieses Krankheitsbild in pathologisch-histologischer Hinsicht scharf profiliert. Allerdings gibt NAEGELI selbst zu, daß die Entscheidung über die Zugehörigkeit einer Zelle zu einer der beiden Typen bei den isolierten reiferen Formen kaum möglich sei und gerade diese Schwierigkeit hat viele, besonders klinische Forscher von der Notwendigkeit einer begrifflichen Unterscheidung der Megaloblasten von den Makroblasten nicht zu überzeugen vermocht.

Die krankhaften Veränderungen des Knochenmarkes beim Morbus Addison-Biermer können hier naturgemäß nicht bis ins Einzelne geschildert werden (Literatur: NAEGELI). Es sei zunächst ganz allgemein bemerkt, daß nicht nur das erythropoetische, sondern auch das leukopoetische System und ebenso auch der Megakaryocytenapparat pathologische Umwandlungen erfahren. Während im normalen Mark nur der normocytären Reihe zugehörige Zellen auffindbar sind, findet man bei der Perniciosa im Vollstadium zahlreiche Megaloblasten, die nach den an 30 Fällen erhobenen Befunden von TEMPKA und BRAUN bis 40% der roten Zellelemente ausmachen können. Hervorzuheben ist noch die immer auffindbare, stark ausgeprägte Aniso- und Poikilocytose. Analoge Veränderungen kommen nach TEMPKA und BRAUN auch im leukopoetischen System vor: stark degenerativ-regenerative Veränderungen der leukoblastischen Zellreihe, besonders ausgeprägt bei den Stabkernigen und starke Anisocytose der Neutrocyten. Die Granulation der weißen Zellen zeigt normales Verhalten. Bemerkenswert ist das auffällige Zurücktreten der Monocyten.

Auch die Megakaryocyten sind wesentlich vermindert und weisen einen Verlust ihres thrombocytoplastischen Vermögens auf. Die spärlich vorhandenen Blutplättchen zeigen degenerative Veränderungen.

Nach den Untersuchungen PEABODYs besteht das *Charakteristische der Knochenmarksveränderungen bei der Perniciosa in der ganz auffallend geringfügigen Tendenz der unreifen Zellen zur weiteren Differenzierung.* Auch PAPPENHEIM sprach schon viele Jahre vorher von einem Stehenbleiben der Erythropoese auf einer indifferenten Entwicklungsstufe. Die jungen kernhaltigen Elemente verharren demnach im Stadium der Unreife. Die Ursache dafür,

daß so wenig Megaloblasten ins periphere Blut eingeschwemmt werden, ist in der hervorstechenden Eigenschaft der undifferenzierten Formen zu suchen, fest aneinander zu haften und dadurch Zellverbände zu bilden. Aus diesem Grunde muß ein solcherart beschaffenes erythropoetisches Organ, trotz der vorhandenen Hyperplasie, als *funktionell minderwertig* angesehen werden (PEABODY).

Die Ausbildung der Knochenmarksschädigung ist naturgemäß bei jedem einzelnen Fall graduell verschieden. Je weniger differenzierte Zellen ins Blut gelangen können, um so mehr undifferenzierte Formen findet man in den Produktionsstätten eingesperrt. Mit anderen Worten: Die Hyperplasie des Markes verhält sich umgekehrt proportional zur Zahl der zirkulierenden Erythrocyten (RIDDLE).

Auch die reiferen in die Blutbahn eingeschwemmten Abkömmlinge der Megaloblasten sind funktionell minderwertig. Zwar bezeichnet NAEGELI diese sehr großen, stark hämoglobinhaltigen Zellen als morphologische und funktionelle Riesen, aber er fügt selbst hinzu, daß die Megalocyten sehr leicht zerfallen. Gerade diese Kurzlebigkeit offenbart aber sehr deutlich die Funktionsuntüchtigkeit dieser Zellelemente.

Nach genügend großer und genügend langdauernder Zufuhr von Antiperniciosaprinzip tritt nun eine völlige Umwandlung des pathologischen Knochenmarkes ein. Es beginnt schlagartig eine lebhafte Differenzierung der kernhaltigen Elemente. Allmählich verschwinden die Megaloblasten gänzlich, so daß im Verlauf der Therapie die Erythropoese wieder rein normocytär wird. Eine analoge Verwandlung erfährt auch das leukopoetische und thrombocytopoetische System. Die Hyperplasie bildet sich allmählich zurück. In den großen Röhrenknochen tritt an Stelle des roten wieder das gelbe Fettmark auf. Zu diesem Resultat kommen alle Untersucher, sei es mittels der Methode der Knochenmarkspunktion oder durch Untersuchung des Markes von in Remission befindlichen, an interkurrenten Erkrankungen verstorbenen Perniciosafällen (PEABODY, TEMPKA, BRAUN, ZADEK, BARTA, FONTANA).

Diese pathologisch-histologischen Bilder können kaum anders gedeutet werden als durch die Annahme, daß mit dem Antiperniciosaprinzip dem Erfolgsorgan ein *Reifungsstoff* zugeführt wird. Kommt es nun durch den Einfluß dieses Reifungsprinzips zu einer entsprechenden Weiterdifferenzierung der ganz unreifen Knochenmarkselemente, so werden diese dadurch erst ausschwemmungsfähig und dies führt zur Aufhebung der Knochenmarkssperre. Zwar treten anfangs immer noch relativ sehr unreife Erythrocyten, nämlich besonders dicht retikulierte Zellen, mitunter auch massenhaft — wohl durch Sprengung der Zellverbände isolierte — kernhaltige rote Blutkörperchen in die Strombahn über. Dies ist aber nur als eine Folge des außerordentlich großen Bedarfes an Hämoglobinträgern in der Zirkulation anzusehen. Wie schon festgestellt: je schwerer die Anämie, um so größer die Anzahl der eingeschwemmten Reticulocyten. Unter diesem Gesichtswinkel wird auch die Latenzzeit von mehreren Tagen bis zum Auftreten der Reticulocytenkrise verständlich (HEILMEYER).

Die Knochenmarksblockierung ist demnach eine Folge der durch den Mangel an Antiperniciosaprinzip entstandenen Reifungsstörung.

Im Vollstadium der perniciösen Anämie finden sich die megalocytären und normocytären Zellgenerationen nebeneinander im Knochenmark wie im

Embryonalblut am Beginn der Entwicklung der Leberanlage. Mit der zunehmenden Ausbildung dieses Organs tritt beim Fetus die gleiche Umwandlung im Blutbilde auf wie beim perniziös anämischen Erwachsenen nach der Applikation von Antiperniciosaprinzip, eine Analogie, auf die als Erster EMIL SCHWARZ aufmerksam gemacht hat. Das Leberprinzip verhindert somit die embryonale Blutbildung und damit auch die Entwicklung von funktionell minderwertigen Erythrocyten. Durch diese Eigenschaft unterscheidet es sich prinzipiell von anderen Substanzen (z. B. dem Arsen), welche ebenfalls die Knochenmarkssperre aufzuheben vermögen. Denn TEMPKA und BRAUN haben gezeigt, daß durch Arsen zwar eine Remission erzeugt werden kann, daß aber der megalocytäre Charakter der Knochenmarksveränderungen eher zu- als abnimmt. Auch NAEGELI hat auf diesen bedeutsamen Unterschied hingewiesen. Von Interesse ist es dagegen, daß die histologischen Bilder der Spontanremissionen (ZADEK, PEABODY, TEMPKA und BRAUN) genau so aussehen, wie wenn Antiperniciosaprinzip verabfolgt worden wäre. Da derzeit schon genügend tatsächliche Grundlagen für die Annahme vorhanden sind, daß beim Morbus Addison-Biermer der Organismus nur über unzureichende Mengen Antiperniciosaprinzip verfügt, da er anscheinend keines mehr zu erzeugen vermag (vide Abschnitt D.), so ist daraus der Schluß zulässig, daß es bei der Spontanremission zu einem Wiederaufleben der Erzeugung dieses lebensnotwendigen Stoffes kommt. Wird das Depot des Körpers an Antiperniciosaprinzip immer mehr erschöpft, so steigt auch um so mehr der Anteil der minderwertigen Blutbildung im hyperplastischen erythropoetischen Gewebe an. Mangelt es ganz, dann sistiert wegen der Reifungsstörung die Ausschwemmung der Zellen vollständig und es entsteht ein mit dem Leben nicht mehr vereinbarer Funktionszustand; der Tod an perniziöser Anämie erfolgt nicht wegen einer fehlenden Zellproduktion im Knochenmark, sondern wegen einer fehlerhaften Produktion (Dysfunktion) dieses Organs.

5. Die qualitativen und quantitativen Veränderungen im morphologischen Blutbild.

Unter der Einwirkung des Antiperniciosaprinzips beginnen schon während der Reticulocytenkrise der Hämoglobingehalt und die Erythrocytenzahlen anzusteigen, um nach mehreren Wochen normale Werte zu erreichen. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß auch die *zirkulierende Blutmenge* eine bedeutende Vermehrung erfährt, die in diesen leicht ermittelbaren Steigerungen nicht zum Ausdruck gelangt (HEILMEYER, HØLBOLL, BRUMLIK und JANOUSEK). Mitunter, nach SCHULTEN in ungefähr 10% der Fälle, treten sogar Polyglobulien auf. Diese „regeneratorischen Erythrocytosen" (JAGIČ und SPENGLER) sind aber nur vorübergehender Natur, auch wenn weiter große Mengen Antiperniziosaprinzip verabfolgt werden (MINOT) und kommen in gleicher Weise ebenso bei vielen ganz andersartigen Anämien mit guter Knochenmarksfunktion vor. Aber auch das gegensätzliche Verhalten: Verharren bei unternormalen Werten, trotz intensivster Leberbehandlung, wird beobachtet (BEEBE und LEWIS, s. auch S. 477).

Der *Färbeindex* wird im Laufe der Therapie normal oder sogar kleiner als Eins. Dies hängt mit den den Knochenmarksveränderungen entsprechenden Umwandlungen der Erythrocytenstruktur zusammen.

Das rote Blutbild beim Morbus Addison-Biermer ist im Vollstadium der Erkrankung charakteristisch verändert. Die meist stark ausgeprägte Aniso- und Poikilocytose, die fast nur bei der Perniciosa auffindbare Ovalocytose (PAPPENHEIM, v. BOROS) und der bei der schweren Anämie unerwartete Nachweis sehr großer und sehr farbstoffreicher Zellen ergeben zusammen eine eindrucksvolle Abweichung vom Normalen.

In der letzten Zeit haben sich nun viele Autoren (Literatur siehe v. BOROS) besonders in den angloamerikanischen Staaten damit beschäftigt, die „Zellgröße" durch Ermittlung des Durchmessers und des ihm meist koordinierten Zellvolumens quantitativ zu erfassen und die „PRICE-JONES-*Kurven*", die graphische Registrierung des mikrometrisch bestimmten Durchmessers aus mehreren Hundert Erythrocyten eines Präparates, haben große Verbreitung gefunden. Allerdings ist dieses Meßverfahren eine sehr zeitraubende und viel Geduld erfordernde Methode und es sind deshalb auch Apparate angegeben worden (PIJPER, EVE, PONDER und MILLER, EMMONS sowie BOCK), die nach einem zuerst von PIJPER der Hämatologie dienstbar gemachten physikalischen Prinzipe die Feststellung des mittleren Durchmessers in relativ einfacher Weise ermöglichen. Diese „Erythrocytometer" benützen den gleichmäßigen Blutausstrich an einschichtigen Stellen als optisches Gitter. Wird dieses Gitter vor eine Lichtquelle gehalten, so entsteht ein Beugungsbild, ein regenbogenfarbiger Hof, auch Halo genannt, dessen Größe wieder von der Größe der Gitterkonstanten, das ist der roten Blutkörperchen, abhängt.

Normalerweise beträgt der mittlere Durchmesser im Trockenpräparate 7,2—7,4 μ, im Nativpräparat 7,5—7,7 μ (v. BOROS). Bei perniziöser Anämie findet man einen Mittelwert von 8—9 μ, aber viele Zellen haben einen weit größeren Durchmesser. Vielfach werden Zellen von 9—12 μ Durchmesser als Makrocyten bezeichnet, noch größere als Megalocyten. Da aber nicht der Größenunterschied, sondern die Form und Struktur der Zelle die entscheidenden Kriterien für diese begriffliche Differenzierung im *Blutbilde* darstellen, so wird eine derartige Nomenklatur neuerdings völlig abgelehnt (v. BOROS, SCHULTEN).

Mittels dieser quantitativen Verfahren haben nun viele Forscher (MURPHY und FITZHUGH, MINOT und MEDEARIS, FITZHUGH und PERSONS, HEATH, WINTROBE, PRICE-JONES, SNAPPER und DUPREEZ, LIND, SCHULTEN, v. BOROS u. v. a.) es unternommen, den Einfluß des Antiperniciosaprinzips auf das rote Blutbild der Perniciosa zu untersuchen. Ohne hier auf Einzelheiten näher einzugehen, kann festgestellt werden, daß alle Autoren eine *fast* völlige Wiederherstellung zur Norm nachzuweisen vermochten. Von ganz besonderer Wichtigkeit hat es sich aber erwiesen, daß genügend lange Zeit hindurch Antiperniciosaprinzip verabfolgt wird, da oft erst sehr spät nach Erreichung völlig normaler Erythrocytenzahlen die Struktur der roten Zellen eine ausnahmslos physiologische Beschaffenheit annimmt. So betont z. B. v. BOROS, daß bei mehreren seiner Fälle erst nach 8 (!) Monaten intensivster Leberbehandlung keine Megalocyten mehr auffindbar waren; das einschränkende „fast" vieler Autoren ist wohl mit diesem zu wenig beachteten Umstand in Beziehung zu bringen. Vergegenwärtigt man sich den früher erörterten Mechanismus der Wirkung des Antiperniciosaprinzips auf das Knochenmark, so wird auch dieses Phänomen vollkommen verständlich; denn nur wenn die naturgemäß immer etwas

unvollkommene Ersatztherapie jeden Rest einer megaloblastischen Blutbildung in den erythropoetischen Werkstätten verhindert, können nur rein normocytäre Zellen in die Blutbahn eingeschwemmt werden.

Außer bei der perniziösen Anämie (die Bothriocephalus- und die Graviditätsperniciosa gleichen hämatologisch völlig der kryptogenetischen Form) kommen erhebliche Makrocytosen auch bei anderen Erkrankungen vor. So mitunter bei Sprue (KRJUKOFF, CORNELL u. a.), bei Leberleiden mit und ohne Ikterus (HOLLER und KUDELKA, SCHULTEN und MALAMOS, FELLINGER und KLIMA, WINTROBE und SHUEMAKER u. a.), bei chronischen Pankreatitiden (HOLLER und KULKA, HOLLER und KUDELKA). Auch bei Sepsis sahen JAGIČ und SPENGLER, TEMPKA und BRAUN u. a. manchmal deutliche makrocytäre Anämien. Die Zusammenhänge dieser Erkrankungen mit evtl. bestehenden Störungen des Stoffwechsels des Antiperniciosaprinzips sollen erst später erörtert werden.

Im weißen Blutbild vollbringt die Applikation des Antiperniciosaprinzips ebenfalls die Rückkehr zur Norm. Es verschwinden die Leukopenie mit der relativen Lymphocytose, die Eosinopenie und die Monocytopenie. JEDLICKA und TĚLEGINA weisen darauf hin, daß meist gleichzeitig mit der Reticulocytenkrise auch eine „*Neutrocytenkrise*", eine Ausschwemmung der jungen, unreifen Leukocytenformen, auftritt. Sehr interessant aber ist die Beobachtung dieser Autoren und auch SCHULTENS, daß auch bei sonst völlig normalem roten und weißen Blutbild die Rechtsverschiebung der Neutrocyten, deren gleichzeitiges Vorkommen mit einer Linksverschiebung so kennzeichnend für die Perniciosa ist, fast konstant bestehen bleibt. Das funktionell noch ganz ungeklärte Symptom der *Übersegmentation* der Leukocyten bildet somit das einzige morphologisch-pathognomonische Zeichen, das auf den sonst völlig kompensierten Mangelzustand des Organismus hinzuweisen vermag — eine mitunter diagnostisch sehr wertvolle Feststellung.

In den ersten Anfängen der Leberdiättherapie wurde auch sehr häufig eine beträchtliche bis zu 70% betragende Vermehrung der eosinophilen weißen Blutzellen beobachtet, die erst einige Monate nach dem Absetzen der Lebernahrung verschwand. WHITBY und SMITH schrieben diese *Hypereosinophilie* der Wirkung des Antiperniciosaprinzips zu und schlugen dieses Phänomen sogar als Test vor. MEULENGRACHT und SIGRID HOLM konnten jedoch zeigen, daß nur die rohe, nicht aber die gekochte oder gebratene Leber und ebenso nicht die wirksamen Extrakte eine Eosinophilie verursachen. Auch Ventrikulin bedingt keine Eosinophilenvermehrung (GOLDHAMER). SEYFARTH wies die gleiche Wirkung der Frischleberkost auch beim Gesunden nach und vermochte sie durch Höhensonnenbestrahlung noch wesentlich zu steigern. Somit kann von einer Identität des Antiperniciosaprinzips mit dem eosinotaktischen Agens der Volleber keine Rede sein. Erwähnt sei aber doch, daß, wenn auch sehr selten, bei Extraktverabreichung auf peroralem (CZONICZER u. a.) oder parenteralem (SCHILLING u. a.) Wege eine manchmal sogar „explosive Eosinophilie" auftritt, die aber dann gelegentlich durch andere Begleiterscheinungen, wie Urticaria, QUINCKEsches Ödem, Bronchospasmus ihren allergischen Charakter offenbart (SCHILLING, HELD und GOLDBLOOM, W. SCHLESINGER u. a.).

Auch der Megakaryocytenapparat reagiert auf die Leberverabreichung mit einer „*Thrombocytenkrise*", die sogar schon vor der Reticulocytenkrise auftritt (KRISTENSON) und oft zu übernormalen Werten führt (NITTIS).

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß die Wirkung des Antiperniciosaprinzips auf die Keimzellen des Knochenmarkes sich im Blutbilde entsprechend wiederfinden läßt.

Die bisher geschilderten tatsächlichen Beobachtungen wurden ausschließlich am perniziös-anämischen Menschen gewonnen. Sie stellen die Grundlage zahlreicher weiterer klinischer und tierexperimenteller Forschungen dar, welche zur Stütze der einzelnen Theorien über den Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips ausgeführt worden sind und auf deren Besprechung nun an Hand dieser gesicherten Ergebnisse im folgenden eingegangen werden soll. Dabei hat es sich gelegentlich als zweckmäßig erwiesen, auch einige ältere Ansichten über die Pathogenese der Perniciosa zu erörtern, denen derzeit kaum noch eine wirkliche Bedeutung zukommt. Aber unrichtige Hypothesen hemmen oft noch lange die weitere Forschung und können nur durch kritische Beleuchtung endgültig beseitigt werden.

C. Die experimentellen Grundlagen der Theorien über den Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips.

I. Die Erythropoese-Reiztheorie.

1. Die Unterschiede in der Wirkung der Volleber und des Antiperniciosaprinzips bei den experimentellen Ernährungsanämien.

Den Ausgangspunkt der Leberdiättherapie Minots und Murphys bildeten eigentlich die umfangreichen Untersuchungen von Whipple, Robscheit-Robbins und Hooper über den Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf die Blutregeneration bei experimentell erzeugten chronischen Hundeanämien. Die Tiere wurden zunächst mittels ausgiebiger Aderlässe auf einen Hämoglobingehalt gebracht, der nur mehr die Hälfte bis ein Drittel des Normalwertes betrug und gleichzeitig auf eine Standardkost gesetzt. Bei dieser Grundkost, die nur aus einem Brote bestand, das aus Weizenmehl, Kartoffelstärke, Kleie, Zucker, Hefe, Lebertran, Konserventomaten und Büchsenlachs, Salzmischung nach McCollum und Wasser bereitet wurde, zeigten die Hunde pro Woche einen Hämoglobinanstieg von nur 1—3 g, ohne aber wesentlich an Gewicht zu verlieren. Durch geringe neuerliche Blutentnahmen konnte der niedrige Hämoglobinstand konstant aufrechterhalten werden.

Wurden nun andere Nahrungsmittel zu diesem Standardbrot hinzugefügt, so ergab der Überschuß der Hämoglobinproduktion in einem bestimmten Zeitraum einen Maßstab für die erythropoetische Kraft der betreffenden Zusatznahrung.

Am *wirksamsten fanden* Whipple und Robscheit-Robbins *bei dieser Versuchsanordnung die Rindsleber und die Rindsniere.* Aber auch Magen, Gehirn, Pankreas, Knochenmark u. a. tierische Gewebe sowie z. B. manche Früchte (wie Aprikosen, Weintrauben, Pflaumen u. a. m.) erzielten eine mehr oder minder starke Extra-Hämoglobinproduktion. Glatte Muskulatur förderte ausgiebiger die Blutbildung als die quergestreifte. Hervorgehoben sei, daß Fischleber gar kein, ganze Fische nur ein geringfügiges erythropoetisches Vermögen aufwiesen.

Die eben beschriebene tierexperimentelle Anämieform ist eigentlich keine Entblutungs-, sondern eine Ernährungsanämie. Die Aderlässe sind nur ein

Bestandteil der Methodik; die mangelhafte Regeneration ist nach Erschöpfung der Vorräte des Organismus an blutbildenden Substanzen mittels der immer wiederholten Blutentziehungen durch die Qualität der Standardkost bedingt. Doch spielt auch bei den akuten Blutungsanämien die Art der Ernährung eine gewisse Rolle, da bei Fleisch- oder Leberfütterung hier die Regeneration ebenfalls viel schneller stattfindet als bei fleischfreier Ernährung (FÜRTH und SINGER).

Zahlreiche Arbeiten haben bei Entblutungs- oder mittels Hämolysinen erzeugten Anämien von Hunden, Kaninchen und Katzen die blutbildende Kraft der Volleberdiät bestätigen können (FÜRTH und SINGER, STRISOWER, SCHIRL, HITOJIRO, RIECKER, PUCCINELLI u. a.).

Es war deshalb naheliegend, diese Anämieformen auch zur Eichung des bei der perniziösen Anämie heilsamen Leberprinzips zu verwenden. Diese Versuche brachten aber ein überraschendes Ergebnis. Bei oraler Applikation zeigten die beim Morbus Addison-Biermer ebenso wie die Volleber wirkenden Extrakte bei den Tieranämien *keine* oder nur eine geringfügige Extra-Hämoglobinproduktion (WHIPPLE und ROBSCHEIT-ROBBINS, FÜRTH und SINGER, HITOJIRO, ADLERSBERG und GOTTSEGEN u. a.).

Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß der Wirkungsmechanismus der Leberdiät bei diesen verschiedenen Anämietypen ein ganz verschiedener ist. Auch andere Tatsachen stützen diese Auffassung; so beeinflußt die Fischleber die Hundeanämien, wie schon erwähnt, gar nicht, sie wirkt aber bei perniziöser Anämie (CONNER, CONNERY, HANNSEN u. a.); Fleisch, bei den experimentellen Entblutungsanämien der Volleber ungefähr gleichwertig, vermag diese bei der Perniciosa nicht im entferntesten zu ersetzen.

Diese Versuchsresultate werden durch die früher geschilderte Erkenntnis von dem Wesen des Antiperniciosaprinzips als einem Reifungsstoff der Erythropoese ohne weiteres verständlich. Da der Organismus über ein anscheinend ausreichend großes Depot an Antiperniciosaprinzip verfügt, so bleibt — wie dies auch das morphologische Bild kundtut — die Knochenmarksproduktion bei den chronischen Entblutungsanämien rein normocytär. Dazu kommt noch, daß bei der peroralen Applikationsform das Antiperniciosaprinzip nach der Resorption aus dem Darme von der Leber abgefangen und wohl zum allergrößten Teil wieder deponiert werden dürfte. Es tritt daher auch keine Wirkung ein. Anders aber wieder bei der parenteralen Verabreichung. Hier scheint viel mehr Reifungsstoff als sonst zum Erfolgsorgan zu gelangen und dort eine schnellere Entwicklung der unreifen Zellen auszulösen. So haben BECKMANN, OGAWA und NAGAI, JASTROWITZ und NEIDHARDT, AMANTEA über gute Erfolge der Leberinjektionen im Tierexperiment berichtet.

Da nun aber die Volleber die experimentelle Ernährungsanämie ebenfalls beeinflußt, so muß sie außer dem Antiperniciosaprinzip auch noch andere für die Erythropoese in Betracht kommende Stoffe enthalten, eine bisher viel zu wenig gewürdigte Tatsache. Einige dieser Substanzen sind bekannt. So dürften dem Leber-Eisen und Leber-Kupfer, ferner wichtigen Aminosäuren, wie Tryptophan und Histidin, dann den Vitaminen, ferner auch dem Gehalt des Organs an Blut und Gallefarbstoff — deren Wirkung auf das Knochenmark gleichfalls sichergestellt ist — sowie auch bisher noch unerkannten Substanzen bei der Volleberwirkung eine Bedeutung zukommen.

WHIPPLE, ROBSCHEIT-ROBBINS, ELDEN und SPERRY sahen z. B. einerseits einen deutlichen Effekt von der Gesamtasche der Leber bei ihren Hunden. Leberasche wirkt aber nicht beim Morbus Biermer (ELDEN und CANN, KEEFER und YANG).

Andererseits konnten die gleichen Autoren sowohl mittels peptischer oder tryptischer Verdauung der Leber, als auch durch Extraktion mit verdünnten Säuren oder Alkalien mehr oder minder „blutbildende" Fraktionen herstellen.

Am wirksamsten erwies sich ihnen ein Extrakt, dem 70% der Volleberwirkung zukommt und das sie die *„sekundäre Anämiefraktion"* nannten. Wurde diese sekundäre Anämiefraktion zusammen mit Eisen oder Eisen und kleine Vollebermengen miteinander verabfolgt, so konnte eine Extra-Hämoglobinproduktion bei den Hunden festgestellt werden, die weit über die Summe der erwarteten Einzelreaktionen hinausging, was wieder beweist, daß es sich nicht etwa um eine rein additive Eisenwirkung allein handeln kann. Zu dem gleichen Resultat kommt auch A. H. MÜLLER. Neuerdings haben WHIPPLE und ROBSCHEIT-ROBBINS Versuche über das erythropoetische Vermögen der normalen und der pathologisch veränderten *menschlichen* Leber ausgeführt. Die normale Menschenleber hat einen größeren blutregeneratorischen Effekt als die Tierleber. 42 g des tierischen Organs entsprechen 26 g des menschlichen. Diese Mengen sind nötig, um in einer Zweiwochenperiode 1 g Hämoglobin zu bilden. Krankheiten beeinflussen diesen Wert; er erfährt eine Herabsetzung bei akuten Infekten, Carcinommetastasen und bei Insuffizienz des Organs wie bei subakuter gelber Leberatrophie. Stauungen der Leber, cirrhotische Prozesse tangieren dagegen nicht die blutbildende Kraft. Von großem Interesse ist die Wirkung der Lebern von an unbehandelter perniziöser Anämie verstorbenen Kranken bei den Hundeanämien. Obwohl nach IVY, RICHTER und KIM in diesen Perniciosalebern kein Antiperniciosaprinzip mehr nachzuweisen ist, zeigen derartige Organe — wohl infolge der teilweisen Speicherung der anderen für den Blutaufbau nötigen Substanzen, die ja ständig bei der sehr gesteigerten Erythrolyse frei werden (Hämosiderose!) — *eine den Normaleffekt weit übertreffende Wirkung im Tierexperiment.* Wird bei dieser Erkrankung wieder Antiperniciosaprinzip zugeführt, so werden unter dem Einfluß dieser Substanz diese anderen deponierten Aufbaustoffe wieder zur Blutkörperchen- und Farbstoffsynthese herangezogen. Im Einklang mit dieser Auffassung steht auch ein anderer Befund, daß die Lebern von aplastischen Anämien bei der Verfütterung nur eine unternormale Wirkungsstärke bei den Hundeanämien aufweisen.

Es kann somit an der mitunter differenten Wirkung der Volleber und des in ihr enthaltenen Antiperniciosaprinzips auf die Erythropoese kein Zweifel mehr bestehen. Diese Tatsache ist aber für das Verständnis der Leberdiätwirkung bei den nichtperniziösen Anämien des Menschen von grundlegender Bedeutung. Vor Behandlung dieser Frage sollen aber noch die oft behaupteten Beziehungen des Leberkupfers und des Lebereisens zum Antiperniciosaprinzip näher erörtert werden.

2. Die Beziehungen des Antiperniciosaprinzips zum Kupfer- und Eisenstoffwechsel.

Werden junge, wachsende Ratten ausschließlich mit Milch ernährt, so entwickelt sich bei diesen Tieren eine hypochrome Anämie, die wohl durch das gewöhnliche Handelseisen, nicht aber durch chemisch reines Eisen beseitigt

bzw. verhütet werden kann (WADDEL, STEENBOCK, ELVEHJEM und HART). Diese Autoren wiesen dann weiter nach, daß Zusatz kleiner Kupferdosen zu den gereinigten Eisenpräparaten, wie sie auch immer dem gewöhnlichen Eisen beigemengt sind, die alimentäre Rattenanämie ganz hervorragend zu beeinflussen vermögen und ELVEHJEM und STARE glauben, daß das Kupfer eine katalytische Wirkung bei der Hämoglobinsynthese entfaltet. Nach STÖLTZNER, SCHULTZE, HANDOVSKY u. a. soll aber dem Kupfer eine selbständige Reizwirkung auf die Erythrocytenbildung zukommen. Denn Kupfer bedingt bei Eisenmangel bei den Ratten eine Überproduktion allerdings sehr farbstoffarmer roter Blutkörperchen: eine pseudochlorotische Polycythämie (SCHULTZE). Es würde demnach das Kupfer hauptsächlich für den Aufbau des Stromas, das Eisen für die Hämoglobinsynthese Verwendung finden.

Zahlreiche Arbeiten haben sich nun in den letzten Jahren mit diesem Problem des Eisen-Kupfereffektes (und auch dem anderer Schwermetalle) bei der experimentellen alimentären Rattenanämie beschäftigt, jedoch mit sehr widerspruchsvollen Resultaten. So konnten beispielsweise UNDERHILL, ORTEN, LEWIS u. a. die Ergebnisse von WADDEL bestätigen, MITCHELL und MILLER, BEARD und MYERS u. a. bemerkten aber doch eine erythropoetische Wirkung vom reinen Eisen, die allerdings durch Kupfer eine wesentliche Verstärkung erfuhr.

Für das Problem der Leberwirkung ist vor allem die von WADDEL, STEENBOCK, ELVEHJEM, HART u. a. gemachte Beobachtung wichtig, daß Volleber, aber auch bei perniziöser Anämie heilkräftige Leberextrakte, ferner ebenso deren Asche das Kupfer bei der Milchanämie der Ratten zu ersetzen vermag. Aufklärung brachte der Nachweis, daß in diesen Präparaten ebenfalls relativ viel Kupfer vorhanden ist und daß nach Entfernung dieses Metalls auf elektrolytischem Wege die Antiperniciosaprinzip enthaltenden Extrakte bei den Tieren unwirksam werden.

Dennoch haben manche Autoren das antiperniziöse Leberprinzip mit dem Kupfer identifizieren wollen. Kupfer allein beeinflußt aber den Morbus Addison-Biermer ebensowenig wie Leberasche (BENCE, MEYER-EGGERT, ELDEN-CANN, MIDDLETON, KEEFER und YANG u. a.).

Nun hat HANDOVSKY gezeigt, daß zwar manche Kupferverbindungen, wie beispielsweise Kupferacetat, bei Hundeentblutungsanämien gar keine, andere aber, z. B. Kupfertyrosin, eine ganz überraschende Beschleunigung der Blutregeneration auslösen. Und da in den wirksamen Leberextrakten relativ viel Kupfer vorkommt (BENCE, MEYER-EGGERT), so wird eine Beziehung des Kupfers zum Antiperniciosaprinzip analog der des Jods zum Thyroxin in Betracht gezogen. BENCE weist auf den im Verhältnis zum gespeicherten Eisen äußerst geringen Kupfergehalt der Perniciosaleber hin und auf den von ihm erbrachten Nachweis, daß nach totaler Magenresektion beim Tier das Leberkupfer parallel mit dem Antiperniciosaprinzip allmählich verschwindet. Diese Kupferarmut der Leber der gastrektomierten Schweine ist aber (worauf BENCE selbst aufmerksam macht) wohl einfacher aus der Verschlechterung der Resorptionsbedingungen durch den Verlust der Salzsäuresekretion zu erklären und geht auch mit dem auf dem gleichen Wege entstandenen Eisenmangel einher, der die häufige hypochrome Anämie der magenlosen Tiere verursachen dürfte. Außerdem haben anscheinend WEST und NICHOLS mit fast kupferfreien Leberextrakten die

Reticulocytenkrise bei der perniziösen Anämie erzwingen können, wenn auch eingehendere Versuche zu dieser Fragestellung bisher noch nicht vorliegen.

Mag darum die Bedeutung des Kupfers für die Erythropoese an sich auch zu Recht bestehen und die Volleberwirkung vielleicht teilweise darauf zurückzuführen sein, irgendwelche wirklich einwandfreie Erkenntnisse über Beziehungen des Kupfers zum Antiperniciosaprinzip liegen derzeit noch nicht vor.

Sehr schwierig zu beurteilen ist auch die Einflußnahme der Leberzufuhr auf den Eisenstoffwechsel. Hier muß scharf unterschieden werden zwischen der Leberwirkung auf den Eisenumsatz beim Morbus Addison-Biermer einerseits und bei den sekundären Anämien andererseits.

Eisenzufuhr bei der Perniciosa ist selbst bei Verwendung sehr großer Dosen praktisch ohne Effekt, wenn sich auch vielleicht beim „Eisenstoß" sogar bei dieser Erkrankung Anzeichen einer „Knochenmarksreizung" auffinden lassen (RAUSCH).

Da das Antiperniciosaprinzip beim Morbus Addison-Biermer zu einer Normalisierung der Blutbildung und damit allmählich wieder zu einem physiologischen Blutfarbstoffwechsel führt, so geht naturgemäß mit dieser Umwandlung auch eine gleichsinnige Veränderung im Eisenstoffwechsel vor sich. Das durch die pathologisch gesteigerte Erythrolyse freigewordene, teilweise in den Depots des Organismus aufgestapelte Eisen wird wieder für die Hämoglobinsynthese herangezogen. Die Hämosiderose der Leber und Milz verschwindet (WHIPPLE und ROBSCHEIT-ROBBINS).

Weitere Untersuchungen ergaben aber das Vorliegen sehr komplizierter Verhältnisse.

LINTZEL hat als erster nachgewiesen, daß beim Gesunden bei Normalkost ein Gleichgewichtszustand zwischen Eiseneinfuhr und -ausfuhr besteht. Werden jedoch sehr eisenhaltige Nahrungsmittel in größerem Ausmaß verabfolgt, so kommt es zu einer partiellen Eiseneinsparung (positive Eisenbilanz nach LINTZEL). A. H. MÜLLER untersuchte bei wechselnden Kostformen das Eisenstoffwechselgleichgewicht bei den verschiedenen Anämietypen und stellte fest, daß ebenso bei den hypochromen wie bei den hyperchromen Formen im unbehandelten Stadium immer eine Störung des Eisenstoffwechsels vorkommt. Es wird stets ein Teil der an sich oft geringfügigen Eisenmengen der Nahrung retiniert. Dabei läßt sich keine Abhängigkeit der Speicherung von der Schwere der Anämie, wohl aber eine solche von der Quantität des zugeführten Nahrungseisens ermitteln, insoferne nämlich die absoluten Mengen des zurückgehaltenen Eisens bei eisenreicher Kost größer sind als bei eisenarmer.

Wird nun bei den Anämien *medikamentös* wirkendes Eisen, also größere Dosen von Ferrum reductum (3 g) oder kleinere Eisenmengen in der biologisch aktiven Ferroform (STARKENSTIEN) verabfolgt, so hat dies erstaunlicherweise zunächst eine überraschende Eisenausschüttung zur Folge, die bei der perniziösen Anämie besonders erheblich ist (BECKMANN, MÜLLER, RIECKER und WINTERS u. a.). Die früher positive Eisenbilanz wird somit unter der Eisentherapie stark negativ. Dieses unvermutete Untersuchungsergebnis führte zu der Annahme, daß im anämischen Organismus Eisen von ganz verschiedener Funktionstüchtigkeit vorhanden zu sein scheint. Dabei dürfte der der Blutregeneration dienende Anteil des Stapeleisens, zumindest bei den auf die Eisentherapie ansprechenden Typen, verringert sein. Diese Verminderung ist nach

M. B. SCHMIDT, STARKENSTEIN, MÜLLER u. a. durch die Anhäufung von biologisch untauglichen Eisenmengen bedingt. Unter der Einwirkung des medikamentösen „aktiven" Ferroeisens kommt es demnach zuerst zu einer Ausfuhr dieser für die Hämoglobinsynthese unverwertbaren Depots (STARKENSTEIN, BECKMANN, MÜLLER u. a.).

Derartige Bilanzuntersuchungen offenbaren sehr eindringlich die verwickelten Prozesse des normalen und pathologischen Eisenstoffwechsels, deren ausführlichere Analyse zu weit vom Thema dieser Monographie wegführen würde. Hier kann lediglich die Wirkung der Leber auf den Eisenumsatz bei den verschiedenen Anämieformen erörtert werden.

Der Eisengehalt der Leber ist verhältnismäßig so klein, daß er kaum allein zur Erklärung irgendeines therapeutischen Effektes bei einer menschlichen Anämie ausreicht (MÜLLER). Er wechselt ferner je nach der Tierspezies, der Art der Ernährung — eiweißarmes Futter führt zur Eisenspeicherung (SCHWARZ, WILLIAMSON) — dem Alter des Tieres usw. (Literatur A. H. MÜLLER). Hervorgehoben sei nur noch die Angabe von OUDENAL, DONATH und MENGERT-PRESSER, daß auch die verschiedenen Leberpartien einen schwankenden Eisengehalt aufweisen, wobei die dem Hilus nahen Abschnitte eisenreicher sind als die peripheren.

Wird nun eine ausreichende Menge Leber bei der *perniziösen Anämie* verabreicht, so kommt es nach BECKMANN allmählich wieder zu einem Gleichgewichtszustand des Eisenumsatzes oder zu einer nur sehr geringfügigen Retention. Es erfolgt also eine Normalisierung des Eisenstoffwechsels unter der Wirkung des Antiperniciosaprinzips. Wird Eisen mit Leber gleichzeitig verabreicht, so findet man nur eine leicht negative Bilanz. Dies ist so zu erklären, daß unter dem Einfluß der Lebersubstanz das Eisen gleich wieder zur Hämoglobinsynthese herangezogen wird. Die *sekundären „ferrosensiblen" Anämien* zeigen dagegen ein ganz anderes Bild (BECKMANN sowie auch MÜLLER). Wird nämlich bei diesen Formen der Blutarmut nur Volleber gegeben, so kommt es nicht wie bei der Zufuhr von anderen eisenhaltigen Nahrungsmitteln zu einer Retention, sondern zu einer wenn auch nur mäßigen, überschießenden Eisenausfuhr, die aber zu einem ganz besonders hohen Ausmaß ansteigt, wenn die Leber mit medikamentösen Eisendosen zusammen verabreicht wird.

Dies deckt sich völlig mit den schon erwähnten Befunden von WHIPPLE und ROBSCHEIT-ROBBINS, welche bei ihren Hundeanämien bei kombinierten Leber-Eisengaben einen Effekt konstatierten, der weit über eine rein additive Eisenwirkung hinausging. Bei den nichtperniziösen Anämien führt demnach die kombinierte Leber-Eisentherapie zu einer besonders starken Mobilisation des biologisch unverwendbaren Stapeleisens und möglicherweise sogar auch zu einer Beschleunigung der Nutzbarmachung dieses Metalls zur Hämoglobinsynthese im Knochenmark. Damit erscheint eine Leberwirkung auch bei den nichtperniziösen Anämieformen ermittelt — eine für das umstrittene Problem der Lebertherapie der sekundären Anämien sehr wesentliche Feststellung.

Auf eine interessante veterinär-medizinische Beobachtung sei noch aufmerksam gemacht. MCGOWAN und SINCLAIR zeigten, daß Eisenmangel bei Schweinen chronische Pneumonien, Polyserositis und mit Ikterus einhergehende schwere Leberparenchymschädigungen sowie eine Anämie verursacht und daß dieses Krankheitsbild durch Volleber, aber auch durch Leberextrakte heilbar ist.

Auf die Leberzufuhr erfolgt eine Reticulocytenkrise wie beim Morbus Addison-Biermer und das stets vorhandene rote Knochenmark bildet sich zurück. Als Testobjekt für das betreffende Leberprinzip hat jedoch diese Tiererkrankung bisher nur wenig Beachtung gefunden.

3. Kritische Bewertung der Lebertherapie bei verschiedenartigen Anämieformen und bei „leberrefraktären" perniziösen Anämien.

In den ersten Jahren der Verwendung der Lebertherapie deutete man die Leberwirkung vielfach ganz allgemein nur als den Erfolg eines bisher noch unbekannten starken *Reizmittels* des erythropoetischen Systems. Als Stützen für diese Anschauung wurden die anfänglichen Versuchsergebnisse von WHIPPLE und ROBSCHEIT-ROBBINS bei ihren Hundeernährungsanämien sowie die auffallendsten, durch die Lebermedikation ausgelösten Veränderungen, wie die Reticulocytenausschwemmung und die schnelle, mitunter sogar zur Polyglobulie führende Erneuerung der kreisenden Blutzellen betrachtet. Für sehr viele Forscher war deshalb die Veranlassung vorhanden, die Lebertherapie nicht nur beim Morbus Addison-Biermer, sondern auch bei allen anderen Anämietypen zu erproben. Die Ergebnisse dieser zahllosen klinischen Untersuchungen sind nun außerordentlich widerspruchsvoll und vermitteln bei der kritischen Sichtung ein geradezu verwirrendes Bild.

So finden manche Autoren die Leber bei allen Anämien mehr oder minder wirksam, manche sprechen von einer rein spezifischen Therapie der perniziösen Anämie; andere sehen bei den „sekundären" Formen der Blutarmut einen Lebereffekt nur dann, wenn Eisen oder Arsen mit verabfolgt wird und wieder andere glauben, die Existenz von leberrefraktären Perniciosafällen feststellen zu können.

Ein großer Teil dieser Gegensätze läßt sich aber bei eingehender Analyse doch auf die Nichtbeachtung bestimmter Fehlerquellen zurückführen, von denen einige hier besonders hervorgehoben seien. So wurde oftmals die Abgrenzung der einzelnen, qualitativ sehr ungleichartigen Anämieformen voneinander nur ungenügend oder unrichtig durchgeführt und es wurden dann auf Grund von falschen Diagnosen naturgemäß ganz unzutreffende Schlußfolgerungen gezogen. Sehr häufig rief die an sich nicht berechtigte Identifizierung der Volleber- und der Antiperniciosaprinzipwirkung Mißverständnisse hervor. Und zu wenig gewürdigt wurden auch einige ins Gewicht fallende technische Momente, wie fehlerhafte Herstellung der Leberextrakte, Unterdosierung, der differente Effekt des Antiperniciosaprinzips je nach der Applikationsart u. a. m.

Dennoch verdanken wir auch diesen klinischen Untersuchungen manche sehr wertvolle tatsächliche Feststellungen. So gelang der Nachweis, daß das Antiperniciosaprinzip nicht nur den eigentlichen Morbus Addison-Biermer, sondern auch die *symptomatischen Formen* der Perniciosa in völlig gleichsinniger Weise (Reticulocytenkrise, Abnahme der Hämolyseanzeichen u. dgl.) beeinflußt. Diese „perniziösen Anämien mit bekannter Teilursache" sind durch zwei Umstände charakterisiert: 1. Das eigenartige „perniziöse" Blutbild wird immer nur bei einem kleinen Teil der Personen, welche an der betreffenden Grundkrankheit leiden, angetroffen und 2. die Beseitigung des „ätiologischen Teilfaktors" führt ebenso wie die Zufuhr von Antiperniciosaprinzip zur Rückwandlung des megalocytär-anämischen Zustandsbildes zur Norm.

So wirkt die Lebertherapie bei der Bothriocephalus latus-Perniciosa in gleicher Weise wie die Abtreibung des Bandwurmes (BECKER, SALTZMAN, SCHOTTMÜLLER, RICHTER, MAURER und EYL, ISAACS, STURGIS und SMITH, BARRON, HEILMEYER u. a.), oder bei der Graviditätsperniciosa wie die Beendigung der Schwangerschaft durch die Geburt bzw. auf operativem Wege (EVANS, DECHAMPS und FROYEZ, BENSIS und GOUTTAS, PETERSON, FIELD jr. und MORGAN, LARRABEE, CASTLE-STRAUSS u. a.). Auch die megalocytäre Anämie bei multiplen Dünndarmstenosen, die durch Ausschaltung der verengten Darmanteile beseitigt werden kann (SEYDERHELM) wird durch ausreichend große Dosen Antiperniciosaprinzip zum Verschwinden gebracht (MEULENGRACHT, NARBESHUBER, ANNEMARIE SCHLESINGER u. a.). Ebenso kommen bei anderen Erkrankungen des Magen-Darmkanals, wie beispielsweise bei manchen Magencarcinomen, bei Sprue, bei Megacolon (MAYER-LIST) usw., die sonst fast immer nur mit *hypochromen normocytären Anämien* vergesellschaftet sind, gelegentlich doch auch hyperchrome megalocytäre Formen der Blutarmut vor. Wird nun auf den Anämietypus nicht sehr sorgfältig geachtet, so entstehen über die Wirkung der Lebertherapie bei diesen ätiologisch einheitlichen Symptomenkomplexen voneinander abweichende und doch an und für sich zutreffende Urteile, da das Antiperniciosaprinzip hier nur meist die perniziösen Blutveränderungen schnell und sicher zu beeinflussen vermag. Derart fanden ASHFORD, ELDERS, BLOOMFIELD und WYCKOFF, KOOLEMANS-BEYNEN, CASTLE u. a. die Lebermedikation bei Sprue äußerst wirksam, im Gegensatz zu SCHERER, HESS-THAYSSEN u. a. Neuerdings weisen RHOADS und CASTLE darauf hin, daß auch die Knochenmarksveränderungen bei der makrocytären Sprue-Anämie denen bei der „kryptogenetischen" Perniciosa weitgehend ähnlich sind.

Nach dem derzeitigen Stand unserer Erkenntnis wird das perniziös-anämische Blutbild durch die mangelhafte Mitwirkung des Antiperniciosaprinzips bei den Aufbauprozessen der Erythrocyten im Knochenmark ausgelöst. Die vorhin angegebenen, ganz verschiedenartigen ätiologischen Teilfaktoren und Krankheitsprozesse müssen demnach unter bestimmten Verhältnissen — offenbar je nach der Intensität, der Ausdehnung oder der Lokalisation des pathologischen Geschehens — auf ganz differenten Wegen den Entstehungs- oder Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips im Organismus stören bzw. verhindern können. Dies soll erst später in allen Einzelheiten geschildert werden (s. Abschnitt D/V).

MINOT und MURPHY haben schon in ihren ersten Veröffentlichungen darauf hingewiesen, daß sich mit der Leberdiät in *jedem* Fall von *unkompliziertem* Morbus Addison-Biermer eine heilsame Beeinflussung erzwingen läßt und daß eine *„Leberresistenz"* bei dieser Erkrankung eigentlich so gut wie niemals vorzukommen pflegt. Allerdings machen sie, wie schon früher erwähnt, darauf aufmerksam, daß toxische Begleitkrankheiten die Antiperniciosaprinzipwirkung mehr oder minder ausgiebig zu paralysieren imstande sind. Selbstverständlich können auch Patienten, denen erst in moribundem Zustand die Leber verabfolgt wird und die nicht einmal mehr die Reticulocytenkrise erleben, nicht als leberrefraktär bezeichnet werden. Kommt dennoch eine leberresistente Anämie zur Beobachtung, so ist sie nach MINOT und MURPHY, MEULENGRACHT, BRILL u. a. dann eben doch keine echte Perniciosa.

Trotzdem wurden besonders in der Frühzeit der Leberbehandlung viele „leberresistente Fälle" von Morbus Addison-Biermer veröffentlicht (EMILE-WEIL, ROSENOW, HAYEM, NAEGELI-GLOOR, NEUBURGER, SCHUMM u. v. a.). Vielfach wurden diese Beobachtungen in sehr einfacher Weise durch die Annahme eines Erschöpfungszustandes des blutbereitenden Systems erklärt. Derzeit kann aber als erwiesen angesehen werden, daß es gar keine wirkliche Leberresistenz bei echter megalocytärer Knochenmarksumwandlung gibt (MURPHY und BRUGSCH, SCHILLING, STRANDELL-BIRGER und HAMMER, WENDT, HENNING, SCHULTEN u. a.). Die in der Literatur als sog. leberrefraktäre Perniciosafälle beschriebenen Krankheitsbilder sind auf die unzureichende Berücksichtigung der schon vorher geschilderten wichtigen Fehlerquellen, wie unrichtige Diagnose, toxische Hemmung, Unterdosierung oder gestörte Resorption bei oraler Applikation des Antiperniciosaprinzips, Verwendung fehlerhaft bereiteter Extrakte usw. zurückzuführen. Mit der zunehmenden Verwendung der Leberinjektionsbehandlung beginnt auch der Verwirrung stiftende Begriff der Leberresistenz allmählich aus der Literatur zu verschwinden.

Sehr große Schwierigkeiten stehen einer eindeutigen Bewertung der Leberwirkung bei den vielen ätiologisch so ganz verschiedenartig bedingten Begleitanämien zahlreicher Erkrankungen entgegen. Oftmals wird wohl völlig ungerechtfertigt der Lebermedikation ein Einfluß auch dort zugesprochen, wo nur die erfolgreiche Behandlung des Grundleidens die Besserung bzw. Beseitigung der sekundären Anämie bewirkt.

Bei auf Eisenmangel beruhenden Typen (z. B. chronischen Blutungs- oder achylischen Chloranämien) ist die ausschließliche Lebertherapie unzweifelhaft völlig nutzlos; dies zeigt auch die folgende, kennzeichnende Beobachtung BEEBES: bei einem Patienten mit perniziöser Anämie, der zur Aufrechterhaltung seines Blutstatus ständig reichlich Antiperniciosaprinzip erhielt, entwickelte sich, verursacht durch profuse Varixblutungen, neuerlich eine Anämie, die auf vermehrte Leberzufuhr gar nicht, wohl aber schnell auf Eisenmedikation ansprach.

Da bei manchen Perniciosafällen, welche durch Antiperniciosaprinzipwirkung allein nur auf subnormale Blutwerte zu bringen sind, gleichfalls Eisengaben erst eine volle Remission hervorrufen, so muß auch bei diesen Kranken ein Eisenmangel angenommen werden, der wohl durch die bestehengebliebenen Eisenresorptionsstörungen vom Magen-Darmkanal aus (Achylie!) bedingt sein dürfte (s. Abschnitt D).

Aus den vorangegangenen Darlegungen über die Eisenbilanz bei den Anämien ist ein tatsächlicher Einfluß der Leber auf den Eisenumsatz deutlich ersichtlich geworden. Vielleicht könnte bei Berücksichtigung dieser Ergebnisse der umstrittene, anscheinend so differente Lebereffekt bei den sekundären Anämien doch etwas verständlicher werden. Denn nur dann, wenn dem Körper in seinen Eisendepots genügend große Reserven von biologisch verwendbarem Eisen zur Verfügung stehen, vermag die Lebertherapie für sich allein eine Beschleunigung der Regeneration zu erzwingen, die auch sonst spontan, wenn auch wohl viel langsamer eintreten würde. Sind aber die Vorräte an aktivem Eisen mehr oder minder erschöpft, dann muß die alleinige Lebermedikation ohne Einfluß bleiben, da sie kein genügendes Aufbaumaterial für die Hämoglobinsynthese vorfindet.

Naturgemäß gibt es hier unzählige graduelle Übergänge. Aber derart wird vielleicht doch auch die vielgerühmte Kombinationswirkung der Leber- *und* Eisenmedikation der hypochromen Anämien erklärlicher, für welches Behandlungsverfahren KEEFER-YANG, RICHTER, MEYER, LEGERE, MÜLLER, POWERS und MURPHY u. a. eingetreten sind.

Es erhebt sich nun ferner die Frage, ob die Einwirkung der Leber auf den Eisenstoffwechsel gleichfalls durch das Antiperniciosaprinzip oder durch andere, in der Leber vorhandene Stoffe verursacht wird. Die schon früher beschriebene „sekundäre Anämiefraktion" der Leber, welche WHIPPLE dargestellt hat, beeinflußt den Morbus Addison-Biermer nicht, zeigt jedoch den Summationseffekt der kombinierten Leber-Eisengaben bei den experimentellen Hunde-Ernährungsanämien. Die klinischen Resultate mit diesem WHIPPLEschen Präparat sind aber nur wenig befriedigend. CHENEY und NIEMAND sahen ausschließlich bei Blutungsanämien Erfolge und MURPHY beurteilt es wenig günstig. Nach diesem letztgenannten Autor ist die beste Therapie der hypochromen Anämie die gleichzeitige Verabfolgung der bei dieser Form der Blutarmut für sich allein unwirksamen Leberextrakte auf parenteralem Wege mit großen Eisendosen per os. Es erscheint durchaus vorstellbar, daß durch das Zusammenwirken des Reifungsstoffes der Erythropoese und des biologisch aktiven, für die Hämoglobinsynthese ebenfalls unbedingt notwendigen Eisens die allerbesten Bedingungen für die Bluterneuerung geschaffen werden. Demnach müßte das Antiperniciosaprinzip also auch bei nicht megalocytärem Knochenmark eine Reifungsbeschleunigung auszulösen imstande sein, wenn es nur in genügend großen Mengen zum Erfolgsorgan gelangt — was ja anscheinend bei der parenteralen Applikation der Fall ist. Tatsächlich hat HEILMEYER bei Patienten mit erworbenem und mit konstitutionell bedingtem hämolytischen Ikterus nach Campoloninjektionen ausgiebige Reticulocytenausschwemmungen beobachtet. Ähnliches verzeichnen auch GÄNSSLEN, CARIO und GEBHARDT u. a. Auf die günstige Wirkung der Leberinjektionen bei den experimentellen Entblutungsanämien, im Gegensatz zur peroralen Einverleibung der Extrakte, wurde schon in anderem Zusammenhang verwiesen.

Unzweifelhaft entfalten jedoch ebenso auch andere Lebersubstanzen außer dem Antiperniciosaprinzip eine heilsame Wirkung bei manchen klinischen Anämien, wenngleich diese Fragen vielleicht noch zu wenig in exakter Form bearbeitet worden sind. So führen viele Pädiater den Lebereffekt bei Säuglings- und Kleinkinderanämien auf das Leberkupfer zurück (KEEFER-YANG, MCKAY, SCHULTZE, VASILE u. a.). Wirken doch gerade bei diesen klinischen Typen der Blutarmut auch Kupfersalze (JOSEPHS, LEWIS, SCHIFF, GRÜNFELD, HENIUS u. a.). Nach LIGUM kommt ferner dem Vitaminreichtum der Leber bei diesen Kinderanämien eine große Bedeutung zu. Die Avitaminosen bei Erwachsenen gehen allerdings meist ohne besondere Veränderung der Blutwerte einher (KEEFER-YANG). Betont sei, daß auch manche der gebräuchlichen injizierbaren Leberextrakte vitaminreich sind.

Es ist sicher heute vielfach noch ganz unmöglich, die komplexe Leberwirkung der sekundären Anämien eindeutig auf bestimmte Teilkomponenten zurückzuführen. Einen Fortschritt wird hier wohl erst die zu erwartende Reindarstellung des Antiperniciosaprinzips bringen können.

4. Der Einfluß der Leberzufuhr auf die normale Erythropoese. Die tierexperimentelle Reticulocytenkrise als Testobjekt für das Antiperniciosaprinzip.

Die theoretisch bedeutsame Frage, ob die Lebermedikation nur das megalocytär umgewandelte oder aber auch das rein normocytär regenerierende Knochenmark zu beeinflussen imstande ist, gab die Anregung, die Einwirkung der Leberzufuhr auf die normale Erythropoese sowohl bei blutgesunden Menschen als auch im Tierexperiment zu studieren. Vielfach hoffte man bei dieser Versuchsanordnung, durch längere Zeit erfolgende Leberverabreichung künstlich Polyglobulien erzeugen zu können, ähnlich jenen regeneratorischen Erythrocytosen, die bei einem kleinen Teil der Fälle von Morbus Addison-Biermer auf die Antiperniciosaprinziptherapie zur Beobachtung gelangen. Die Untersuchungen an normalen Personen (MINOT und MURPHY, BARTELMAI und MAINZER, CRANE, HOWARD und MURPHY, CORNELL, NEIDHARDT und BANNASCH, WATKINS, JOHNSON und BERGLUND, SEYFARTH u. a.) wurden leider meist vorwiegend mit Volleber oder mit peroral verabfolgten Leberextrakten vorgenommen, welche Darreichungsweise wegen der schon erwähnten Vorschaltung der Depots für das Antiperniciosaprinzip keine ganz so sicheren Schlüsse über den Effekt des Leberstoffes gestattet wie die parenterale Applikationsform. Die Versuchsergebnisse sind nun durchaus nicht einheitlich. Während ein Teil der Autoren keinerlei Veränderungen festzustellen vermochte, behaupten andere, eine Tendenz zum Anstieg der Erythrocyten bis zu hochnormalen oder gar polycythämischen Werten wahrgenommen zu haben. Von ganz besonderem Interesse sind auch die Angaben über die Zunahme der Reticulocyten im zirkulierenden Blute bei der Verabreichung sehr großer Lebermengen. Um aber jeden Zweifel zu zerstreuen, wären doch wegen der Unstimmigkeit der verschiedenen Berichte systematische Untersuchungen an gesunden Menschen mit den erst neuerdings hergestellten, hochkonzentrierten Leberinjektionspräparaten noch sehr wünschenswert. Vor allem muß dabei dem Problem der ausreichenden Dosierung auch hier die gebührende Beachtung zugewendet werden; denn die Notwendigkeit der Verwendung sehr großer Mengen des wirksamen Stoffes zur Erzielung einer vermehrten Knochenmarkstätigkeit beim Blutgesunden geht unter anderem aus den Befunden von WICHELS und HÖFER hervor, die mit Arsenmedikation bei Normalen erst dann eine Reticulocytose auftreten sahen, wenn sich gleichzeitig schon akute Vergiftungserscheinungen bemerkbar machten.

Gleichfalls durch Dosierungsdifferenzen dürften die widerspruchsvollen Ergebnisse bei den Tierexperimenten zu erklären sein. Als Versuchstiere wurden vorwiegend Tauben und Ratten in gesundem und anämischem Zustand benützt, bei denen durch Leberdiät und -extrakte Reticulocytenausschwemmungen zu erzeugen unternommen wurde.

So wird die eigenartige megalocytäre Anämie, die durch längeres Hungern oder durch ausschließliche Getreidekörnerfütterung bei den Tauben entsteht, durch die Leberbehandlung deutlich beeinflußt. Derartig anämisch gemachte, aber auch blutgesunde Vögel, zeigen bei Verabfolgung von antiperniciosaprinziphaltigen Leberextrakten eine bemerkenswerte Zunahme der vitalgranulierten Zellen (VAUGHAN, LINDH MULLER, ZETZEL, GOODE, MINOT, EDMUNDS und BRÜCKNER). An und für sich beim Morbus Addison-Biermer wirkungslose

Extrakte oder solche, bei denen das aktive Prinzip durch längeres Erhitzen zerstört worden war, erwiesen sich auch bei den Tauben als unwirksam. Ebenso lösten andere bekannte, auch in manchen Leberauszügen vorhandene Substanzen, wie Histamin, Vitamin B_1 und B_2 usf., für sich allein verabfolgt, keine Bewegung im Reticulocytenbilde aus. LUCY WILLS hat jedoch darauf aufmerksam gemacht, daß bei Tauben auch spontan sehr wesentliche Schwankungen der Werte für die vitalgranulierten Zellen auftreten, die bei anämischen Zuständen besonders deutlich ausgeprägt sind, wodurch die praktische Verwertbarkeit dieses Taubentestes für das Antiperniciosaprinzip wieder sehr in Frage gestellt wird.

Bei Ratten ist nach ORBAN die Leberdiät bei Entblutungsanämien völlig wertlos. NEIDHARDT sah bei Leberfütterung bei dieser Tierspezies nur geringfügige Erythrocytenvermehrung, VAUGHAN und LINDH MULLER bei Volleber- und Leberextraktzufuhr gar keine Veränderungen im Blutbild. Demgegenüber beobachteten CARIO und GEBHARDT, zwei Schüler GÄNSSLENS, nach täglicher Injektion von einer Ampulle Campolon bei ausgewachsenen Ratten eindeutige Reticulocytenausschwemmungen. Durch längeres Kochen des Campolons wurde dieser Effekt aufgehoben. Aber auch andere, bei der Perniciosa therapeutisch unwirksame Substanzen, wie Tryptophan und Histidin, normaler Magensaft usw. erzeugten dasselbe Phänomen. Die Autoren betonen daher die Unspezifität dieser Rattenreticulocytenreaktion. Auf den unspezifischen Charakter der Reticulocytenkrise wurde nun schon früher in anderem Zusammenhang hingewiesen. Ergänzend sei hier noch nachgetragen, daß anscheinend auch einige Aminosäuren bei der Perniciosa eine Ausschwemmung von vitalgranulierten Zellen zu bewirken vermögen, so z. B. die Glutaminsäure (LICHTMAN), die Kombination von Tryptophan und Histidin (FONTÈS und THIVOLLE, CUTHBERTSON, FLEMING und STEVENSON) oder von Oxyprolin und Oxyglutaminsäure (DAKIN, WEST und HOWE) u. a. Auf Grund dieser Reticulocytenkrisen wurden sogar zeitweilig diese Aminoverbindungen für das wirksame Antiperniciosaprinzip gehalten, doch erwies sich dies bald als unrichtig, da sie sich therapeutisch nicht bewährten (s. a. Abschnitt C IV/2).

Es ist nun aber eine alte und häufig angewendete Laboratoriumserfahrung, daß eine an sich unspezifische Reaktion bei sorgfältiger Beachtung aller in Betracht kommenden Umstände doch zum Nachweis einer spezifischen Substanz verwendet werden kann. In solchen Fällen erscheint es berechtigt, von einem *bedingt spezifischen* Test zu sprechen. Ein Beispiel für eine derartig „bedingt spezifische Reaktion" ist ja eben die Reticulocytenkrise beim Morbus Addison-Biermer, *welche nur dann eindeutig auf das Antiperniciosaprinzip bezogen werden darf, wenn sie mit den anderen Anzeichen der Leberstoffwirkung vergesellschaftet ist.* Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht auch der Reticulocytenreaktion, die bei der Ratte auf die Injektion von bei Perniciosa wirksamen Leberextrakten auftritt, ein solcher bedingt spezifischer Charakter für die Testierung des Antiperniciosaprinzips zuerkannt werden könnte. Anscheinend besteht eine gewisse Parallelität zwischen dem Ausfall der Rattenreticulocytenreaktion und den Erfahrungen über die Antiperniciosaprinzipwirkung beim perniziös-anämischen Menschen. Das Antiperniciosaprinzip ist relativ thermostabil. Kurzdauerndes Erhitzen zerstört nun die bei der Ratte wirksame Substanz gleichfalls nicht, wohl aber längeres Kochen (CARIO und GEBHARDT).

SINGER zeigte dann, daß schon eine einmalige parenterale Applikation wirksamer Leberextrakte bei angemessener Dosierung genügt, um bei ausgewachsenen Ratten eine deutliche, über die Spontanschwankungen hinausgehende Reticulocytenvermehrung hervorzurufen. Das Maximum der vitalgranulierten Zellen findet sich immer erst am dritten bis fünften Tage nach der Injektion. Besonders bemerkenswert ist es, daß in Anbetracht des gewaltigen Gewichtsunterschiedes zwischen Mensch und Ratte ganz außerordentlich große Extraktmengen notwendig sind, um beim Tier die Anzeichen der verstärkten Knochenmarkstätigkeit zum Auftreten zu bringen. Ist es nun das in den Leberextrakten enthaltene Antiperiniciosaprinzip, welches die Ratten-Reticulocytenreaktion bedingt? Manches scheint dafür zu sprechen, worauf später erst eingegangen werden kann (s. Abschnitt D III/3). Für eine Testierung ballaststoffreicher Leberextrakte dürfte aber die Reaktion wegen ihres bedingt spezifischen Charakters doch kaum in Betracht kommen. Vielleicht könnte aber dieses Verfahren bei Verwendung von schon besonders gut gereinigten Extrakten bei den Versuchen zur chemischen Erforschung und Identifizierung des Antiperniciosaprinzips gute Dienste leisten. Denn bei der Berücksichtigung dieser Umstände könnte die Ratten-Reticulocytenreaktion eigentlich dann alle jene unbedingt erforderlichen Eigenschaften eines tierischen Testobjektes aufweisen, wie sie einmal LAQUER angegeben hat: sie könnte ein einfaches Kriterium darstellen, das in verhältnismäßig kurzer Zeit den Nachweis gestattet, ob in einer zu untersuchenden Fraktion das gesuchte Prinzip vorhanden ist oder nicht.

Die in diesem Abschnitt dargelegten Tatsachen lassen zunächst wohl unstreitig eine differente Wirkung der Volleber und des in ihr enthaltenen Antiperniciosaprinzips bei den verschiedenen Anämieformen erkennen. Es sind eben neben dieser Substanz auch noch andere, die Erythropoese beeinflussende Stoffe in der Leber vorhanden. Die auch jetzt noch verbreitete Anschauung, daß die Leberwirkung bei jeder Anämie überhaupt nur durch einen einheitlichen Reizeffekt auf das Knochenmark erklärt werden könnte, ist somit unhaltbar. Diese ganz allgemeine und allzu wenig in die Tiefe dringende Formulierung der Erythropoese-Reiztheorie wird in keiner Weise den außerordentlich komplizierten Mechanismen der Blutkörperchen- und Farbstoffsynthese irgendwie gerecht. Es wird immer das Bestreben der funktionellen Hämatologie sein müssen, neben der Quantität auch die Qualität der Zellproduktion weitestgehend zu berücksichtigen. Denn diese Qualitätsänderungen, welche sich oftmals in charakteristischen Gestaltsabweichungen der Zellen offenbaren, sind stets durch heute noch vielfach ganz unklare Störungen der verschiedenen ineinandergreifenden Produktionsprozesse der Erythropoese bedingt.

Auf Grund der Analyse der Knochenmarksveränderungen bei der perniziösen Anämie vor und nach Zufuhr des Antiperniciosaprinzips wurde diese Substanz als ein für die physiologische Blutbildung notwendiger Reifungsstoff angesprochen und der Morbus Addison-Biermer auf einen Mangel an diesem Prinzip zurückgeführt. Die Erythrocytenproduktion bei der Perniciosa bedarf keines weiteren Anreizes. Sie ist ohnehin im Vollstadium der Erkrankung auf das höchste angespannt. Dies zeigt sich in einer beträchtlichen Ausdehnung der erythropoetischen Werkstätten, die durch eine vermehrte Erzeugung die biologisch minderwertige Beschaffenheit der megalocytären Zellen zu

kompensieren versuchen. Unter dem Einfluß des Antiperniciosaprinzips werden wieder normale rote Blutkörperchen gebildet. Dadurch kehrt dann allmählich auch wieder das erythropoetische Gewebe zu seiner ursprünglichen Ausdehnung zurück. *Es erscheint daher nicht unbedingt notwendig, von einer Reizwirkung der Leber auf die Blutbildung bei der perniziösen Anämie zu sprechen.*

Andererseits vermag anscheinend die vermehrte Zufuhr des Reifungsprinzips, zumindest bei der parenteralen Applikation, auch das *normale* Knochenmark zu einer verstärkten Erythrocytenproduktion anzuregen, die sich in der merklichen Zunahme der Reticulocyten in der Blutbahn manifestiert. Dieser Effekt könnte nun sehr wohl als eine Reizwirkung des Antiperniciosaprinzips gedeutet werden. Daß ganz verschiedenartige Substanzen ähnliche Reaktionen auslösen können, wurde schon bei der Erörterung der Reticulocytenkrise hervorgehoben, ebenso aber auch, daß der Zustand des blutbildenden Gewebes für den „Reizeffekt" von wesentlicher Bedeutung ist.

In welcher Art und Weise die anderen, mit dem Antiperniciosaprinzip nicht identischen, erythropoetisch aktiven Lebersubstanzen das Knochenmark bei den verschiedenen Anämieformen beeinflussen, ist derzeit noch völlig undurchsichtig. Das Ziel der Forschung muß es sein, alle bei der Erythropoese mitspielenden Faktoren genauest kennenzulernen. Dann wird es vielleicht auch einmal möglich werden, den Angriffspunkt der einzelnen „Knochenmarksreize" und damit auch ihren Wirkungsmechanismus besser zu verstehen.

II. Die Erythrolyse-Hemmungstheorie.

Die Zufuhr des Antiperniciosaprinzips verursacht beim Morbus Addison-Biermer eine durchgreifende Normalisierung der qualitativ veränderten Erythrocytenproduktion. Hand in Hand mit diesem Vorgang erfolgt naturgemäß auch eine Überleitung des in hohem Grade überdimensionierten und abwegigen *Blutabbaues* in die entsprechenden normalen Bahnen und Ausmaße. Manche Forscher (JUNGMANN, SCHULTEN, SCHOTTMÜLLER, ZADEK, PONTICACCIA und CAMPANACCI, RUSZNYAK und v. ENGEL u. a.) glaubten früher oder glauben auch jetzt noch, die Anschauung vertreten zu können, daß durch die Lebertherapie zuerst die pathologisch gesteigerte Erythrolyse gehemmt und dadurch sekundär die gestörte Funktion des erythropoetischen Systems wiederhergestellt wird. Diese Autoren sehen nämlich ebenso wie TÜRK und früher auch MORAWITZ u. v. a. in der verstärkten Hämolyse das Wesen der Erkrankung. Zum vollen Verständnis dieser interessanten Theorie und der von diesem Standpunkt ausgeführten Tierexperimente ist es nun aber notwendig, hier vorerst übersichtlich die wichtigsten Probleme des Hämoglobinabbaues beim Normalen zu erörtern. Bezüglich aller Einzelheiten sei auf die Monographien von MORAWITZ und K. PASCHKIS verwiesen.

1. Die Wege des Hämoglobinabbaues beim Gesunden.

Nach den allgemein geltenden Ansichten wird bei der Erythrolyse zunächst die Eiweißkomponente des Hämoglobins vom Farbstoffanteil getrennt und dann weiters das Eisen aus dem Hämochromogen abgespalten. Der eisenfreie Rest wird zu Bilirubin weiter verarbeitet. Tatsächlich dürften diese Abbauprozesse viel verwickelter ablaufen. BINGOLD machte es mit seinen in vitro-Hämolyseversuchen wahrscheinlich, daß die Erythrolyse gleich direkt am

intakten Hämoglobinmolekül ansetzt, somit die Loslösung des Globins von der prosthetischen Gruppe nicht primär vor sich geht; daß ferner die Zerlegung des Blutfarbstoffes dann bis zu Substanzen fortschreitet, die derzeit kaum noch als Verwandte des Hämochromogens anerkannt werden. Das Bilirubin soll aus diesen Trümmern erst nachträglich wieder synthetisiert werden. Wie dem auch sei, die Farbstoffkomponente des Hämoglobins wird sicher in Bilirubin umgewandelt. Der Gallenfarbstoff gelangt sodann mit der Galle in den Darm und erleidet dort weitere Veränderungen. Durch die Tätigkeit der Darmflora wird er nämlich in Urobilinogen (Mesobilirubinogen) übergeführt und mit den Faeces, in geringen Mengen auch mit dem Harn, ausgeschieden. Vielleicht findet sogar im Darm noch ein weiterer Abbau des Urobilinogens zu bisher noch unbekannten Stoffen statt (BRUGSCH und RETZLAFF, SINGER, PASCHKIS und DIAMANT, HEILMEYER). Gestützt wird diese Meinung unter anderem auch durch den Nachweis derartiger Vorkommnisse bei Reagensglasversuchen von SCHRIYVER.

Das Urobilinogen ist ein chemisch wohldefinierter Körper, der krystallisiert erhalten werden kann. Bei Licht- und Luftzufuhr wird er in eine Gruppe von unbeständigen Verbindungen übergeführt, die mit dem Sammelnamen „Urobilin" belegt worden ist. Dadurch nun, daß man in Erkenntnis dieser chemischen Tatsachen ausschließlich das Urobilinogen zur quantitativen Erfassung der Endprodukte der Erythrolyse heranzog, wurden erst einwandfreie Untersuchungen über den Farbstoffwechsel ermöglicht. TERWEN gebührt das Verdienst, die Grundlagen der genauesten Methode der Urobilinogenbestimmung geschaffen zu haben. Auf diese Weise wurde eine der Hauptschwierigkeiten, die bisher einer quantitativen Beurteilung des Blutumsatzes im Wege stand, beseitigt und so die Quelle vieler Meinungsverschiedenheiten, die oft nur auf methodisch unzulänglichen Versuchsergebnissen beruhten, ausgeschaltet (PASCHKIS). Das Verfahren von TERWEN ist dann von FÜRTH und SINGER modifiziert und zu einer Mikromethode ausgebaut worden. HEILMEYER hat es, auf dieser Modifikation fußend, noch weiter verfeinert, indem er die ursprünglich angewandte Colorimetrie durch die Spektrophotometrie ersetzte.

Die quantitative Erfassung des Stercobilins, d. h. des Urobilinogengehaltes in den Faeces, ist vor allem auch mit weitaus geringeren Fehlerquellen behaftet als die technisch beim Menschen fast immer unmögliche Bestimmung der *Gesamtbilirubinausscheidung*. Denn mittels Duodenalsondierung allein kann niemals die ganze Gallenfarbstoffausfuhr ermittelt werden. Hervorgehoben sei aber, daß, wie EPPINGER, SONNENFELD u. a. feststellten, bei vermehrter Erythrolyse die derart gewonnene Galle selbstverständlich einen abnorm hohen Farbstoffgehalt aufweist. Im Tierexperiment wurden die einschlägigen Fragen allerdings mittels kompletter Gallenfisteln zu studieren versucht (STADELMANN, EPPINGER, BRUGSCH und RETZLAFF, WHIPPLE, BROWN, MCMASTER und ROUS u. a.).

Wenn auch jetzt durch die technische Vervollkommnung der Fistelanlegung nach MCMASTER und ROUS die früher so störende Infektion der Gallengänge vermieden werden kann, so hat sich doch nichtsdestoweniger dieser Weg für die hier unbedingt nötigen *langfristigen* Beobachtungen als nicht beschreitbar erwiesen. Denn andauernder Galleentzug führt, wie SEYDERHELM und TAMMANN, MCMASTER und ROUS feststellten, zu einer schweren Anämie. Diese methodisch

bedingte Schädigung der Erythropoese stört dann natürlich auch die Beurteilung der das Spiegelbild der Blutbildung darstellenden Erythrolyse. Kurzfristige Gallenfistelversuche können aber nicht verwendet werden, weil ein Schluß auf die Tagesbilirubinausscheidung durch einfache Multiplikation von Stundenwerten wegen der ständigen Schwankungen des Galleabflusses und der Farbstoffkonzentration besonders unter diesen unphysiologischen Bedingungen durchaus unerlaubt ist (HEILMEYER, BROWN, MCMASTER und ROUS, PASCHKIS).

Nach alledem muß darum die Erfassung der *Urobilinogenausfuhr* als die Methode der Wahl zur quantitativen Beurteilung der Erythrolyse bezeichnet werden. Aber man darf sich nun nicht etwa der Täuschung hingeben, daß auf diese einfache Weise schon eine wirklich vollkommene quantitative Ermittlung der Erythrolyse erfolgen kann. Die hier vorwaltenden Verhältnisse sind — wie übrigens wohl auch auf allen anderen Stoffwechselgebieten — vielmehr ganz außerordentlich komplizierte.

Zunächst findet wohl zum größten Teil der Blutabbau auf dem Hauptwege: Hämochromogen—Bilirubin—Urobilinogen statt. Aber es gibt noch Nebenwege, die allerdings unter normalen Verhältnissen nur in geringfügigem Ausmaße beschritten werden, jedoch bei pathologischen Prozessen eine größere Rolle spielen. So zeigten HEILMEYER und seine Mitarbeiter WILL, OTTO und GITTER, daß ein Teil der Harnfarbstoffe, so vor allem das Uroerythrin und das Urochrom B, gleichfalls vom Hämin abstammt und ebenso sind wohl einwandfrei die verschiedenen Porphyrine auf dieselbe Quelle zurückzuführen.

Dann muß ferner auf die Tatsache des Bestehens eines *entero-hepatischen Kreislaufes* des Urobilinogens hingewiesen werden. Denn ein Anteil des Stercobilins, das aus dem Bilirubin im Darm entsteht, wird rückresorbiert und kommt neuerlich zur Leber, wo es wieder zum Gallenfarbstoff umgewandelt wird; geringe Mengen werden dabei auch durch die Nieren ausgeschieden. Normalerweise beträgt das Harnurobilinogen nur einen Bruchteil, nämlich 0,5—1%, der Gesamtfarbstoffausfuhr (TERWEN, ADLER, M. WEISS, HEILMEYER). BROWN, MCMASTER und ROUS haben das von WHIPPLE bezweifelte Vorkommen der Rückresorption mit einer schönen Versuchsanordnung beweisen können. Diese Autoren verfütterten Schafgalle an Hunde mit kompletten Gallenfisteln und wiesen dann die für die Schafgalle charakteristischen Farbstoffe (Bilipurpurin u. a.) in der Fistelgalle nach. Bei genauer Analyse erweist es sich aber, daß unter normalen Verhältnissen die Rückresorption eigentlich ohne jede praktische Bedeutung sein muß, da die größere Menge der durch den entero-hepatischen Kreislauf der Ausfuhr entzogenen Farbstoffderivate nur mit einer gewissen Verspätung zur endgültigen Ausscheidung gelangt, da sie ja nach der Reoxydation in der Leber wieder als Bilirubin in den Darm befördert wird. Dies geht auch aus Versuchen von HEILMEYER hervor, der Bilirubin an gesunde Personen verabfolgte und es fast quantitativ als Urobilinogen im Stuhle wiederfand. Betont muß aber werden, daß dem entero-hepatischen Kreislauf eine größere Bedeutung zukommt, wenn die Darm- oder die Leberfunktionen nicht normal sind. Bei *Obstipation* wird eine Verminderung des Stercobilins beobachtet (ROYER, WILBUR und ADDIS, BELONOGOWA, ELMAN und MCMASTER, SINGER u. a.), die einerseits auf einer vermehrten Rückresorption beruhen dürfte, da auch das Harnurobilinogen dann ansteigt (PASCHKIS und DIAMANT, HEILMEYER); andererseits wird vielleicht, wie schon erwähnt, das Urobilinogen

im Darm auch noch weiter abgebaut. Auf den letzten Umstand dürfte nun die Tatsache zurückzuführen sein, daß mitunter *Durchfallstühle* pigmentarm sind, obwohl die zu erwartende Vermehrung des Stuhlurobilinogens sonst meistens festgestellt werden konnte (McMaster, Elman, Belonogowa, Paschkis). Eine Ausnützung dieser Differenzen in der Farbstoffausfuhr zur Charakterisierung der Durchfallskrankheiten liegt bisher nicht vor.

Ferner wird bei *Störungen der Galleabflußmechanismen* das Bilirubin entweder gar nicht oder nur unvollkommen und unregelmäßig in den Darm gelangen. Bei schweren pathologischen Veränderungen der Leberfunktion kann die Bilirubinsynthese oftmals nur ungenügend erfolgen, während bei geringergradigen krankhaften Prozessen nur das rückresorbierte Urobilinogen nicht völlig wieder aufgearbeitet zu werden vermag. Dann kommt es zu einer erhöhten Urobilinogenausscheidung mit dem Harne.

Ebenso kann aber auch beispielsweise infolge einer *verstärkten Erythrolyse* oder, wie schon erörtert, bei Obstipation eine derartige Zunahme der Menge des rückresorbierten Urobilinogens stattfinden, daß diese von der ganz normal arbeitenden Leber nicht ausreichend schnell bewältigt wird. *So führen sowohl Leberfunktionsstörungen als auch Überangebot zu einem abnormal vermehrten Überlauf der Farbstoffderivate aus dem entero-hepatischen in den großen Kreislauf und damit auch zu einer vermehrten Urobilinogenurie.*

2. Die Bedeutung der Ernährungsfaktoren und der Thesaurierung.

Selbst bei ungestörter Leber- und Darmfunktion zeigt jedoch die tägliche Stercobilinausscheidung noch sehr beträchtliche Schwankungen. K. Singer hat den Nachweis erbracht, daß der Grund hierfür in der *ständig wechselnden Kost* zu suchen ist. Bei konstant bleibender Nahrung läßt sich nämlich auch eine weitgehende Konstanz der Tagesfarbstoffausfuhr erzwingen (Singer, Lichtenstein und Landsberg, Heilmeyer, Paschkis u. a.). Es ist nun kaum zu bezweifeln, daß eine vermehrte Farbstoffausscheidung bei bestimmten Kostformen zunächst nur auf einen stärkeren cholagogen Reizeffekt dieser Nahrungsstoffe zu beziehen ist, da ja auch energisch wirkende medikamentöse Cholagoga (z. B. eine Decholininjektion) die gleiche Wirkung aufweisen (Singer). Wird eine derartige galletreibende Kost nun längere Zeit hindurch verabreicht, so verharrt die Farbstoffabgabe doch gleichmäßig auf dem höheren Niveau. Dies kann aber dann letzten Endes, da das Urobilinogen ausschließlich vom Blutfarbstoff abstammt, nur durch eine Steigerung der erythrolytischen Prozesse erklärt werden. Trotzdem entwickelt sich beim Gesunden keine Anämie, weil durch einen vermehrten Nachschub aus dem Knochenmark der Ausfall wieder ausgeglichen wird. *Die Nahrungszufuhr reguliert also nicht nur den Blutabbau, sondern auch die Blutbildung, somit den gesamten Blutumsatz.* Reichliche Fleischzufuhr bewirkt beispielsweise, wie Morawitz und Kühl, Adler und Sachs, Singer, Heilmeyer und Oetzel u. a. feststellten, eine unverkennbare Steigerung des Stercobilingehaltes der Faeces. Es treten bei dieser Art der Ernährung aber auch die Anzeichen der verstärkten erythropoetischen Tätigkeit auf, wie Zunahme der Sauerstoffzehrung des Blutes (Morawitz und Kühl) und vermehrte Reticulocytenausschwemmung (Heilmeyer).

Man darf nun aber nicht etwa annehmen, daß jede stärkere cholagoge Beanspruchung, welche die Farbstoffausfuhr erhöht, sofort auch die Erythropoese

beeinflußt. Das ist ganz und gar unwahrscheinlich. Hier greifen vielmehr die Farbstoffdepots des Organismus vermittelnd ein, auf die SINGER zuerst aufmerksam gemacht hat. Ein derartiges Farbstoffreservoir ist z. B. die Gallenblase. Dieses Depot ist aber verhältnismäßig nur sehr klein und wird mehrmals im Tage entleert, bzw. wieder aufgefüllt. Entfernung der Gallenblase hat auf die Urobilinogenausscheidung keinen nennenswerten Einfluß (SINGER), da die großen Gallengänge die Funktion der Gallenblase übernehmen. Man muß deshalb weiter annehmen, daß auch die Leber und, nach HEILMEYER, ebenso noch andere Gewebe, über Farbstoffvorräte verfügen, die sich nicht nur aus dem Bilirubin, sondern auch aus den pigmentbildenden Vorstufen zusammensetzen dürften und die dann je nach Bedarf herangezogen werden. Hier tauchen nun sofort die Fragen auf: 1. Wie groß sind denn eigentlich diese Depots? und 2. wird stets nur ein Teil der Blutfarbstoffabbauprodukte im Organismus aufgespeichert oder findet sich eine bemerkbare *Thesaurierung* — so nennt HEILMEYER diesen Vorgang — ausschließlich unter pathologischen Verhältnissen? Zur Klärung dieser Fragen injizierte KÜHL Hunden intraperitoneal größere Mengen Lackblut und zeigte, daß bei den Tieren, die sich im „Blutgleichgewicht" befanden, das parenteral verabfolgte Hämoglobin anscheinend quantitativ mit den Faeces als Urobilin ausgeschieden wurde. Mitunter kam es auch zu einer Farbstoffretention, dann stiegen aber die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte des Blutes an. Gelegentlich konnte sogar eine vermehrte Urobilinausscheidung festgestellt werden. KÜHL fand demnach bei diesen normalen Tieren durchaus keine einheitliche Reaktion. Wurden die Hunde durch Entblutung künstlich anämisiert und das entnommene Blut sofort re-injiziert, so machte sich dagegen stets eine Einsparung an Farbstoffderivaten bemerkbar. HEILMEYER und GITTER haben diese Versuche KÜHLs mit ihrer verfeinerten, einwandfreien Methode neuerlich nachgeprüft; sie stellten bei Gesunden, aber auch bei anämischen Versuchspersonen fest, daß meistens auf die Blutinjektionen eine überschießende Urobilinogenabgabe erfolgte („negative Farbstoffbilanz"). Parallel mit dieser vergrößerten Ausfuhr ging aber immer auch eine Verstärkung der erythropoetischen Funktionstätigkeit einher. Die Blutinjektion bewirkte somit eine Umsatzsteigerung, die sich in vermehrter Bildung und vermehrter Zerstörung des eigenen Blutes, über die Zerlegung des parenteral zugeführten Farbstoffes hinaus, ausdrückte. Bei anderen Fällen fand sich jedoch das gerade Gegenteil, nämlich Umsatzhemmung, die sich in Reticulocytenverminderung und Farbstoffthesaurierung darstellte („Positive Farbstoffbilanz").

Da somit die Reaktion des Organismus auf die parenterale Blutzufuhr je nach der Beteiligung der Erythropoese verschieden ist, so erscheint ein exakter Nachweis der quantitativen Überführung von Hämochromogen in Bilirubin bzw. Urobilinogen beim Normalen mittels dieser Versuchsanordnung nicht durchführbar (HEILMEYER). *Bei pathologisch gesteigerter Erythrolyse* kommt es aber ganz sicher zu einer sehr beträchtlichen *Zunahme der Farbstoffdepots*. SINGER fand im Tierexperiment, daß nach einer einzigen Pyrodininjektion nur etwa $^1/_5$ des freigewordenen Hämoglobins als Urobilinogen ausgeschieden wurde. JACOBS und SCHEFFER, HEILMEYER und GITTER kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei der Farbstoffbilanzprüfung von Polycythämikern, die mit Phenylhydrazin therapeutisch beeinflußt worden waren. Zwar werden bei diesen pathologisch-erythrolytischen Prozessen auch immer die schon erwähnten Nebenwege des

Hämoglobinabbaues beschritten, aber selbst bei Berücksichtigung dieser Derivate sind die Bilanzstörungen ganz außerordentlich groß. Diese Befunde sind wohl nur durch die Annahme einer Thesaurierung von Pigmentderivaten im Organismus zu erklären. Wahrscheinlich werden diese Substanzen je nach Bedarf zur neuerlichen Hämoglobinsynthese herangezogen. Die örtlichen Verhältnisse dieser Deponierung sind noch wenig erforscht. Vielleicht beruht ein Teil der erythropoetischen Kraft der tierischen Organe, die sich in den tierexperimentellen Ernährungsanämieversuchen von WHIPPLE und ROBSCHEIT-ROBBINS offenbart, auch auf dem Gehalt dieser Gewebe an gespeicherten Pigmentbildnern.

3. Die Wirkung der Volleber und des Antiperniciosaprinzips auf den normalen Farbstoffumsatz.

In Anbetracht des schon geschilderten, differenten Effektes der Volleber und des Antiperniciosaprinzips bei den experimentellen Ernährungsanämien des Hundes wurde auch der Einfluß der Leberdiät auf den Blutumsatz beim gesunden Menschen studiert. SINGER, ebenso LICHTENSTEIN und LANDSBERG, stellten in *langfristigen* Beobachtungsperioden bei dieser Kostform eine beträchtliche Vermehrung der Farbstoffausscheidung mit den Faeces fest, welche noch bedeutender war als die Stercobilinausfuhr bei Verabreichung gleich großer Fleischmengen. *Volleber führt somit in noch stärkerem Ausmaß als das Fleisch zu einer Zunahme der Erythrolyse.* Gleichzeitig erfolgt aber auch eine Steigerung der Erythropoese. Dieser Umsatzerhöhung muß naturgemäß bei der früher erörterten Beurteilung der Wirkung der Volleber auf das normal funktionierende erythropoetische System ebenfalls Rechnung getragen werden. Je nach dem Standpunkt ist die Deutung der Vorgänge verschieden. Wird die Erythrolyseverstärkung als das Primäre angesehen, dann wird zur Verhütung einer Anämie eine kompensatorische Mehrleistung des Knochenmarkes angenommen. Wenn der Nachschub nur mit vollausgereiften Zellen stattfindet — was von dem jeweiligen Funktionszustand des erythropoetischen Organes, von der Dosierung usw. abhängt — so kann, bei einseitiger Betrachtung, diese Umsatzsteigerung sogar übersehen werden. Derart finden die ganz negativen Befunde einzelner Forscher über die Leberwirkung beim Normalen ihre Aufklärung. Umgekehrt kann aber auch die Wirkung auf die Erythropoese als das verursachende Moment des kompensatorisch vermehrten Blutabbaues aufgefaßt werden. Als gesicherte Tatsache ist nur die Erhebung des Blutumsatzes auf ein höheres Niveau durch die Volleberverabfolgung feststellbar.

Peroral verabreichte, bei der perniziösen Anämie wirksame und der verwendeten Vollebermenge entsprechend dosierte Leberextraktzufuhr läßt dagegen die Farbstoffausfuhr beim normalen Menschen vollkommen unbeeinflußt (SINGER). Zu demselben Ergebnis kommt auch KIM im Tierversuch bei seinen Untersuchungen an Gallefistelhunden. Hier zeigt sich somit neuerlich der differente Effekt von Volleber und Antiperniciosaprinzip. *Die Steigerung der Blutmauserung durch die Volleber wird somit nicht durch das Antiperniciosaprinzip hervorgerufen.* Leider liegen bisher keine Untersuchungen über den Einfluß parenteral verabfolgter Leberextrakte bei gesunden Versuchspersonen vor, da nur bei dieser Applikationsart das Antiperniciosaprinzip ebenfalls eine sichere Wirkung auf das Knochenmark erkennen läßt. Bei Fällen von hämolytischem Ikterus

beobachtete HEILMEYER nach Campoloninjektionen eine deutlich wahrnehmbare Umsatzvermehrung. Bei dieser hämolytischen Anämieform, die gleichfalls auf eine Produktion von biologisch funktionsuntüchtigen Erythrocyten zurückzuführen ist, beruht der fehlerhafte Aufbau der roten Blutkörperchen jedoch auf anderen noch unerkannten Ursachen und nicht auf einem Mangel an Antiperniciosaprinzip wie beim Morbus Addison-Biermer. Darum ist der hämolytische Ikterus auch durch noch so große Zufuhr von Leberextrakten nicht zu beseitigen (GÄNSSLEN, ROSENBERG, NEUBURGER, GRIVA, HEILMEYER, JEDLICKA und VARADI). Das Antiperniciosaprinzip hat eben nur bei der perniziösen Anämie eine spezifische Wirkung, da es nur bei dieser Erkrankung zu einer Hemmung der verstärkten Erythrolyse führt, während es sonst anscheinend eine Steigerung der Blutabbauprozesse auslöst. HEILMEYER spricht darum sogar von einer *„paradoxen Leberwirkung"* beim Morbus Addison-Biermer.

4. Die Erythrolyse beim Morbus Addison-Biermer und ihre Beeinflussung durch das Antiperniciosaprinzip.

In den fortgeschrittenen Stadien der perniziösen Anämie ist stets auch die Erythrolyse beträchtlich gesteigert. SYLLABA hat zuerst auf die Bilirubinämie bei dieser Erkrankung aufmerksam gemacht und H. EPPINGER verdankt die Hämatologie den grundlegenden, quantitativen Nachweis der vermehrten Ausscheidung der Farbstoffderivate mit Faeces und Harn. Seither sind diese Befunde von zahlreichen Forschern bestätigt worden (Literatur: PASCHKIS). Zur richtigen Beurteilung der Blutabbauprozesse genügt es aber nicht, die Größe der täglichen Farbstoffausfuhr an und für sich zu ermitteln; vielmehr muß diese immer auch mit dem jeweiligen Hämoglobinbestand des Organismus in Beziehung gebracht werden. Das folgende Beispiel mag dies erläutern: Zwei Menschen scheiden täglich die gleiche Urobilinmenge — etwa 100 mg — aus. Der erste, eine gesunde Versuchsperson, verfügt über eine Hämoglobinmenge von 1000 g. Er setzt somit pro Tag nur 0,25% seines Blutfarbstoffes um. Der zweite, ein an Anämie Erkrankter, weist dagegen nur einen Hämoglobingehalt von 200 g auf. Bei gleich großer Ausfuhr hat dann aber der Kranke einen fünffach gesteigerten Blutabbau gegenüber dem Normalen. HEILMEYER und OETZEL, PASCHKIS sowie BELONOGOWA drücken daher die Blutzerstörung durch die auf 100 g Hämoglobin umgerechnete Urobilinausscheidung aus. Dieser Wert: $\frac{\text{Urobilintagesmenge}}{\text{Gesamthämoglobin}} \times 100$ wird als *Urobilinmauserungsindex* bezeichnet. Die Berücksichtigung des Gesamthämoglobinbestandes, der aus dem Farbstoffwert und der Menge des zirkulierenden Blutes errechnet wird, verhilft erst zum vollen Verständnis pathologischer Blutabbauvorgänge. So kann bei der perniziösen Anämie mitunter, ähnlich wie in dem obigen Beispiel, die Stercobilintagesausfuhr an sich normal hoch sein (HEILMEYER, WATSON, FILO). Dann fehlt aber trotz der gesteigerten Erythrolyse auch die vermehrte Urobilinogenurie, da ja bei ungestörter Leberfunktion nur bei einem absolut vermehrten Überangebot erst der Überlauf der Farbstoffderivate aus dem entero-hepatischen in den großen Kreislauf stattfindet.

Im allgemeinen ist aber beim Morbus Addison-Biermer die Farbstoffausfuhr auch bei ganz niedrigen Hämoglobinwerten außerordentlich verstärkt. Um ein Bild davon zu geben, sei noch folgendes bemerkt: Man hat beim Normalen

versucht — unter Voraussetzung der Konstanz der mitspielenden Faktoren, wie Leber- und Darmfunktion, Thesaurierung usw. — die Lebenszeit der Erythrocyten auf Grund des Blutmauserungsindexes zu berechnen. ADLER und BRESSEL kommen so zu einer Funktionsdauer der roten Blutkörperchen von 150—200, LICHTENSTEIN und TERWEN von 140, HEILMEYER von 100—200 Tagen. *Bei der Perniciosa dürfte nun der Blutumsatz 10—15mal so schnell vor sich gehen.* Manche Forscher, wie WHIPPLE, JEDLICKA u. a., erachten aber eine derartig gewaltig beschleunigte Blutmauserung a priori für ganz unmöglich und sehen sich darum bemüßigt, die Tatsache der erhöhten Farbstoffausfuhr auf eine andere Weise zu erklären. WHIPPLE hat aus diesem Grunde zunächst überhaupt bezweifelt, daß das Urobilinogen ausschließlich vom Hämoglobin abstammt. Nach seiner Anschauung gruppiert sich vielmehr der ganze Farbstoffwechsel um einen — durchaus hypothetischen — Pigmentkomplex, der nicht allein aus dem Hämochromogen, sondern auch aus der Nahrung und aus zerfallenden Körpersubstanzen gebildet wird und dann bei der Bilirubinsynthese als eine Art Zentralstelle in Kraft treten soll. WHIPPLE hat es auch unternommen, seine Lehre durch geeignete Tierversuche zu stützen, deren Besprechung sich aber hier schon deshalb erübrigt, weil sie methodisch völlig unzutreffend sind, wie dies ROUS, BROWN und MCMASTER, sowie HEILMEYER in ihren kritischen Nachprüfungen dargelegt haben. JEDLICKA lehnt zwar den WHIPPLEschen Pigmentkomplex ab, bringt dafür aber eine andere, kaum weniger rein hypothetische Anschauung vor. Es sollen nämlich die Erythroblasten mehr Hämoglobin produzieren, als sie zu fassen vermögen; der überschüssig gebildete Farbstoff soll aus den Zellen austreten: Hämoglobinolyse. Dieses extracelluläre Hämoglobin wird sodann im Knochenmark gleich zu Bilirubin weiterverarbeitet. PASCHKIS bemerkt dazu mit Recht, daß auch beim hämolytischen Ikterus eine abnorm hohe Farbstoffausscheidung besteht, daß aber für diese Anämieform alle jene Argumente, welche JEDLICKA für seine Theorie beim Morbus Addison-Biermer anführt, wie erhöhter Hämoglobingehalt der Zellen, geringe Zellausschwemmung usw., von vornherein völlig unzutreffend sind.

Die folgenden Überlegungen HEILMEYERS zeigen ferner, daß eigentlich die eben erörterten ad hoc-Hypothesen WHIPPLES und JEDLICKAS schon deshalb jeder Grundlage entbehren, weil mit den derzeit geltenden Ansichten über die Blutzerstörung das Ausmaß der Erythrolyse bei der Perniciosa völlig ausreichend erklärt zu werden vermag. Die Menge des zirkulierenden Hämoglobins ist nämlich im Vollstadium dieser Krankheit auf ungefähr $^1/_5$ reduziert. Somit müßte auch $^1/_5$ der Normalproduktion des blutbildenden Systems völlig genügen, um diesen verkleinerten Bestand aufrecht zu erhalten. In Wirklichkeit sind jedoch die Produktionsstätten auf das 2—3fache des gewöhnlichen Umfanges oder auf das 10—15fache jenes Markanteiles ausgedehnt, der unter physiologischen Bedingungen den abnorm niedrigen Hämoglobingehalt völlig gewährleisten würde. Der Blutumsatz ist aber, wie schon erwähnt, nach den Berechnungen aus der Farbstoffausfuhr gegenüber der Norm ebenfalls auf das 10—15fache erhöht; somit entspricht die Vermehrung der erythropoetischen Werkstätten für den erforderlichen Nachschub ins Blut vollkommen der Größenordnung des abnorm verstärkten Blutzerfalls.

Außer diesem „Hauptweg" werden auch die Nebenwege der Erythrolyse bei der perniziösen Anämie in Anspruch genommen. Die Harnfarbstoffe, wie

das Uroerythrin und das Urochrom B, sind stets reichlich vorhanden (HEILMEYER). Porphyrin tritt im Serum auf (H. FISCHER, P. MÜLLER, R. DUESBERG). Im Harn kommt Porphyrin ebenfalls vor (DUESBERG), während HEILMEYER es oft nur als farblose Vorstufe, als Porphyrinogen, nachweisen konnte. WATSON hat auch eine bemerkenswerte Zunahme des Koproporphyrins ermittelt. In ihren schönen Untersuchungen haben dann noch BORST und KÖNIGSDÖRFFER darauf hingewiesen, daß anscheinend die Megaloblasten selbst die Fähigkeit besitzen, Porphyrin in ihrem Zelleib zu bilden.

Von besonderem Interesse ist auch das Auftreten von *Hämatin* im Blutserum (SCHUMM, BINGOLD u. a.), da dieser Farbstoff nur bei der Perniciosa und nach DUESBERG auch bei der Bleianämie, aber nicht beim hämolytischen Ikterus oder anderen hämolytischen Anämien aufzufinden ist. Das Vorkommen des Hämatins steht in keinem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung, d. h. mit einem besonders hohen Grade der Blutzerstörung.

DUESBERG hat in letzter Zeit die Entstehungsbedingungen der Hämatinämie untersucht und meint, daß dafür ein pathologischer Funktionszustand der Leber verantwortlich zu machen ist. Normalerweise wird das freiwerdende Hämoglobin aber offenbar quantitativ in Bilirubin umgewandelt. All das weist nun darauf hin, daß die Erythrolyse nicht nur auf Haupt- und Nebenwegen absolut gesteigert ist, sondern daß sie vielmehr auch „abwegig" vor sich geht.

Mit der Normalisierung des pathologischen Blutbildes durch die Zufuhr des Antiperniciosaprinzips geht nun Hand in Hand die Abnahme der Anzeichen der überdimensionierten Erythrolyse. Nach den Untersuchungen zahlreicher Forscher (SEYDERHELM und OPITZ, JUNGMANN, SCHULTEN, SCHOTTMÜLLER, ZADEK, BASCH, HEILMEYER, PASCHKIS u. a.) findet man diese Veränderungen teilweise schon am *Beginn der Leberwirkung, zur Zeit der Reticulocytenkrise.* DYKE und GREENER, MURPHY, MONROE und FITZ weisen besonders auf den ungefähr *gleichzeitigen* Rückgang des Serumbilirubins mit dem Auftreten der Reticulocytenausschwemmung hin und ZERFAS zeigte, daß die Verabreichung ungenügender Mengen Antiperniciosaprinzip sich nicht nur im Reticulocytenmaximum bzw. im ganzen Ablauf der Krise, sondern auch im verzögerten Abfall der Bilirubinämie wiederspiegelt. Unter Einhaltung optimaler Bedingungen wird der Gallenfarbstoffgehalt des Serums in gleicher Weise wie das Reticulocytenbild in der zweiten bis dritten Behandlungswoche wieder völlig normal.

Ebenso nehmen auch relativ bald die pathologischen Harnfarbstoffwerte ab. Die Stuhlfarbstoffausfuhr dagegen paßt sich nur allmählich den geänderten Verhältnissen an, mitunter kommt es sogar bei der Einleitung der Lebertherapie zu einem rasch vorübergehenden Anstieg der Stercobilinmengen (ADLER und SCHIFF, BASCH, BELONOGOWA, DOMINICI und OLIVA, FILO, HEILMEYER, PASCHKIS und DIAMANT, WATSON). BELONOGOWA, DUESBERG u. a. haben aus dieser Tatsache, daß die vermehrte Farbstoffausscheidung mit den Faeces noch längere Zeit bestehen bleibt, den Schluß ziehen wollen, daß die Hemmung der Erythrolyse verhältnismäßig erst viel später als die Beeinflussung der Erythropoese stattfindet. Dieses Phänomen beruht aber, wie SINGER und auch HEILMEYER betonen, auf der vorhin geschilderten Bedeutung der Thesaurierung der Pigmentbildner für den Blutfarbstoffwechsel. Bei der unbehandelten perniziösen Anämie kommt es nämlich zu einer ganz außerordentlichen Anreicherung in den

Farbstoffdepots, die dann teilweise zur neuerlichen Hämoglobinsynthese herangezogen, teilweise aber auch noch einige Zeit lang die erhöhte Stercobilinausscheidung unterhalten. Diesen Mechanismus konnte SINGER durch folgenden Modellversuch klarstellen.

Injiziert man Hunden *einmalig* eine bestimmte Dosis des hämolytischen Giftes Pyrodin, so entwickelt sich regelmäßig eine Anämie, bei der sich zwei Phasen unterscheiden lassen: In der ersten Phase sinkt der Hämoglobin- und Erythrocytenbestand des Blutes bis zum tiefsten Punkt ab. Dann erst beginnt die zweite, die Regenerationsphase. Bestimmt man nun bei dieser experimentellen hämolytischen Anämie täglich die Stuhlfarbstoffausfuhr, so sind bis zum Ende der Regenerationsperiode, also noch lange Zeit nach der einmaligen toxischen Einwirkung, beträchtlich erhöhte Stercobilinwerte nachweisbar.

Man darf darum doch annehmen, daß der Beginn der Hemmung der Blutzerstörung wohl synchron mit der Reticulocytenausschwemmung einhergeht. Jedenfalls fehlt aber bisher jeder exakte Nachweis, daß die Sistierung des Erythrocytenzerfalles *vor* der Einwirkung des Antiperniciosaprinzips auf das Knochenmark zustande kommt, wie dies die Anhänger der Hypothese von der primären Erythrolysehemmung postulieren. Auf die schon erwähnte „paradoxe Leberwirkung" beim Morbus Addison-Biermer, welche auch gegen diese Ansicht spricht, sei hier nochmals aufmerksam gemacht. SCHULTEN glaubte aus einem ganz anderen Gedankengang heraus die Erythrolyse-Hemmungstheorie vertreten zu müssen. Er fand, ebenso wie DERRA, daß die Sauerstoffzehrung des Blutes nach der Leberapplikation wohl stark ansteigt, daß aber später, obgleich die Hämoglobinwerte noch zunehmen, keine Symptome einer lebhaften Marktätigkeit mehr aufzufinden sind. SCHULTEN lehnt deshalb gleich JUNGMANN u. a. die primäre Wirkung des Antiperniciosaprinzips auf die Erythropoese ab. Demgegenüber sei auf die Erörterung des Mechanismus der Reticulocytenkrise verwiesen. Es kann wohl kaum noch ein Zweifel bestehen, daß die Erythrocytenproduktion bei der perniziösen Anämie qualitativ verändert ist. Der Rückschlag in den embryonalen Blutbildungstypus, hervorgerufen durch den Mangel des Reifungsstoffes, verursacht die Ausschwemmung von biologisch minderwertigen roten Blutkörperchen, die eine abnorm kurze Lebensdauer haben. Der schnelle Zerfall der Megalocyten — der gesamte Blutumsatz erfolgt in wenigen Tagen — muß aber wieder zu einer Steigerung der den Blutfarbstoff verarbeitenden Stoffwechselprozesse führen. Damit im Zusammenhang steht die schon geschilderte gewaltige Ausdehnung der erythropoetischen Werkstätten, die durch enorme Überproduktion die mangelhafte Qualität der Zellen zu kompensieren trachten. Unter dem Einfluß des Antiperniciosaprinzips werden nun wieder biologisch vollwertige Erythrocyten mit längerer Funktionsperiode gebildet; damit einhergehend muß nun auch die Beanspruchung des blutzerstörenden Systems wieder in die früheren normalen Grenzen zurückkehren. *Durch diese Betrachtungsweise gelingt es also, die Symptome der Einflußnahme des Antiperniciosaprinzips auf die Erythropoese und des Hemmungseffektes auf die Erythrolyse beim Morbus Addison-Biermer völlig miteinander in Einklang zu bringen.*

5. Der Lebereffekt bei einigen experimentell erzeugten Störungen des Hämoglobinstoffwechsels.

Die Erythrolysehemmungstheorie veranlaßte auch das Studium der Leberwirkung bei verschiedenen tierexperimentell erzeugbaren Störungen des

Hämoglobinstoffwechsels. Einige dieser Versuche sind schon deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie zu praktisch brauchbaren Testobjekten für das Antiperniciosaprinzip geführt haben sollen. So glauben RUSZNYAK und VON ENGEL gezeigt zu haben, nachdem schon vorher SUSANNA sowie JASTROWITZ und NEIDHARDT über ähnliche Beobachtungen berichtet hatten, daß bei Hunden durch Vorbehandlung mit sehr großen Campolondosen die toxisch-hämolytische Wirkung von Phenylhydrazininjektionen unterdrückt zu werden vermag. Der giftwidrige Effekt wird dem Antiperniciosaprinzip zugeschrieben, ohne daß allerdings für diese Behauptung eindeutige Beweise erbracht werden. Jene Menge Leberextrakt, die 0,01 g Phenylhydrazin zu neutralisieren imstande ist, wird als eine biologische Einheit bewertet. Diese Standardisierung der Extrakte leidet aber sehr durch die eigenartige Feststellung von jahreszeitlich bedingten Schwankungen in der Toxinresistenz der Tiere. Vom März bis zum Juli sollen die Hunde gegen den Einfluß des Giftes viel widerstandsfähiger sein als in den übrigen Monaten. Die Ergebnisse von RUSZNYAK und v. ENGEL konnten von FRIEDEMANN und STEINITZ sowie von GOTTSEGEN im wesentlichen nicht bestätigt werden. Die von RUSZNYAK und v. ENGEL betonte Ähnlichkeit der Phenylhydrazin-Anämie mit dem Morbus Addison-Biermer bezieht sich höchstens auf die bei beiden Formen der Blutarmut nachweisbare Steigerung der Erythrolyse. Sonst zeigen aber diese Zustandsbilder keine symptomatologische Verwandtschaft. Bei der Perniciosa besteht eine Verminderung der Reticulocyten im Blute sowie eine Leukopenie und Thrombocytopenie; bei der Phenylhydrazinvergiftung eine sehr ausgeprägte Reticulocytose (bis 100%, DUESBERG, GOTTSEGEN), ferner eine Leukocytose und eine Vermehrung der Blutplättchen. Es liegen somit zwei völlig wesensverschiedene Störungen der Erythrocytenproduktion vor. Dieser Umstand erklärt es auch, daß alle Versuche, die Phenylhydrazin-Anämie durch Leberextraktzufuhr zu beeinflussen, bzw. sie zur Testierung des Antiperniciosaprinzips zu verwenden, fehlschlagen mußten (DAVIDSON, ADLERSBERG und GOTTSEGEN, FÜRTH und SINGER u. a.).

Sehr beachtenswert sind dagegen die Untersuchungen von R. DUESBERG. Nach diesem Autor kommt nämlich das für den Morbus Addison-Biermer so charakteristische Zusammentreffen einer Knochenmarkssperre neben einer verstärkten Erythrolyse auch bei der *Blei*anämie vor. Beiden Erkrankungen gemeinsam ist ferner noch das Auftreten von Porphyrin im Harn, was nach DUESBERG auf eine nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ veränderte Blutabbaustörung hinweist. Auch der berühmte Fall GÜNTHER-PETRY, bei dem eine kongenitale Porphyrinurie bestand, soll die Symptome einer perniziösen Anämie gezeigt haben. Die Lebertherapie soll auch bei der Bleivergiftung besonders gute Erfolge aufweisen (SEYFARTH, DUESBERG). Von diesem Standpunkte aus wurde nun versucht, mittels Porphyrinurie verursachender Pharmaca, beispielsweise mit Sulfonal, tierexperimentelle Anämien zu erzeugen. Von 18 derartig vergifteten Kaninchen wurden 11 anämisch. Nach Verabfolgung von Leberextrakten trat bei diesen experimentellen Sulfonalanämien eine deutliche Reticulocytenkrise auf.

SCHREUS und CARRIÉ stellten ferner bei der tierexperimentellen Sulfonalintoxikation nach Verfütterung von rohem Leberbrei sowie nach Campoloninjektionen eine Abnahme der Porphyrinausscheidung fest. Bei der Hydroa vacciniforme, die mit Porphyrinopathie vergesellschaftet ist, wurden eindeutige

Beeinflussungen durch die Lebertherapie beobachtet (SCHREUS und CARRIÉ, GÄNSSLEN, URBACH und BLÖCH u. a.). Zur Fraktionierung der Leberextrakte ist aber die Sulfonalanämie meines Wissens bisher nicht verwendet worden.

DUESBERG hat auch noch einen zweiten Test für das Antiperniciosaprinzip angegeben; er beobachtete, daß während der Reticulocytenkrise bei der perniziösen Anämie Methämoglobin entsteht und fand, daß auch alle wirksamen Leberextrakte in vitro Methämoglobin-bildend wirken, im Gegensatz zu unwirksamen Präparaten. Durch weitere Untersuchungen wurde diese Methode insoferne verfeinert, als es gelang, die Tätigkeit anderer katalytischer, im Leberextrakt vorhandener Substanzen, wie Eisen, Kupfer u. a. durch Cyanidzusatz auszuschalten. Trat trotzdem Cyanhämoglobin auf, so wurde dies der Anwesenheit des Antiperniciosaprinzips zugeschrieben. Auch dieser interessante Testierungsversuch hat bisher nur wenig Verbreitung gefunden (FELIX und FRÜHWEIN).

Die bisher erörterten Hypothesen über den Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips, die Erythropoese-Reiztheorie und die Erythrolyse-Hemmungstheorie, versuchen, das Wesen des Lebereffektes durch die Analyse der Blutumsatzvorgänge verständlicher zu machen. Vielfach wurde es aber auch unternommen, die Wirkung der Lebertherapie mit den jeweiligen Anschauungen über die Ätiologie und die Pathogenese der perniziösen Anämie in Übereinstimmung zu bringen. Hier lassen sich nun zwei große Gruppen von Ansichten unterscheiden, welche allerdings Übergänge und Kombinationen aufweisen und die nun im folgenden unter den zusammenfassenden Bezeichnungen der „Antitoxintheorie" und der „Substitutionstheorie" gemeinsam mit den einschlägigen tierexperimentellen und klinischen Erhebungen dargelegt werden sollen.

III. Die Antitoxintheorie.

1. Antiperniciosaprinzip und Perniciosatoxin.

Durch die grundlegenden Erkenntnisse der bakteriologisch-serologischen Wissenschaft wurde es möglich, die oft vielgestaltige Symptomatologie zahlreicher Erkrankungen auf die nachweisbare Anwesenheit eines spezifischen bakteriellen Toxins zurückzuführen. Aber auch bei noch nicht entdecktem Erreger erwies sich eine derartige Betrachtungsweise oftmals bei sonst unklaren Krankheitsbildern als aufschlußreich und wurde zielgebend für die weitere Forschung. Es ist daher durchaus erklärlich, daß auch für die Entstehung der perniziösen Anämie Toxine verantwortlich gemacht worden sind und daß diese Theorie bis zum heutigen Tage sehr viele Anhänger gefunden hat. Allerdings weisen einige Umstände auf eine ganz besondere Eigenart des hypothetischen *Perniciosatoxins* hin (NAEGELI). So magern die an Morbus Addison-Biermer erkrankten Personen nur selten ab, die Globulinwerte des Serums gehen im Gegensatz zu allen Infektionskrankheiten nicht in die Höhe und auch die sonst bei bakteriell-toxischen Einflüssen vorhandenen Granulaveränderungen der weißen Blutkörperchen fehlen. Ein sehr ins Gewicht fallendes Argument für die Toxintheorie stellt die von RUNEBERG, SCHAUMAN u. a. ermittelte vollkommene Übereinstimmung der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde bei den schweren Bothriocephalusanämien und der kryptogenetischen

Perniciosa dar. Da nach Abtreibung des Bandwurms die Krankheitssymptome vollständig zurückgehen, so ist die Deutung des Bothriocephalus als des unmittelbaren Erregers der Anämie anscheinend völlig gerechtfertigt und es war daher verlockend, auch für alle anderen Perniciosaformen, beispielsweise bei Gravidität, bei Darmstenose usw., eine toxische Genese anzunehmen. Nun entwickelt sich trotz dieser voneinander sehr differenten ätiologischen Faktoren das Krankheitsbild immer in der *gleichen, einförmigen Weise* — CABOT spricht geradezu von einer außerordentlichen Monotonie der Symptome — und so kommt NAEGELI auch vom Standpunkt der Toxintheorie aus zu der prinzipiell wichtigen Auffassung, daß bei der perniziösen Anämie eine charakteristische, immer gleichartig erfolgende, scharf ausgeprägte Funktionsstörung des Knochenmarks vorliegen muß. Die Erkrankung stellt sich demnach als eine *pathogenetische und klinische Einheit* dar, die aber durch eine *ätiologische Vielheit* ausgelöst werden kann. NAEGELI zieht zum Vergleich die Insuffizienz des Herzmuskels heran. Auch diese kann aus den verschiedensten Ursachen entstehen (Myokarditis, Klappenfehler, Arteriosklerose usw.); letzten Endes ergibt sich dann aber doch der gleiche prägnante Symptomenkomplex.

Diese Feststellung einer stets einheitlichen Knochenmarksreaktion stimmt nun aber mit der in den vorstehenden Abschnitten dieser Monographie aus ganz anderen Zusammenhängen gewonnenen Erkenntnis überein, daß eine megalocytäre Blutbildung nur dann einsetzt, wenn die Mitwirkung des Antiperniciosaprinzips an den erythropoetischen Prozessen mangelhaft oder gestört ist.

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen dem Antiperniciosaprinzip und den „Perniciosatoxinen“ ? Darüber gibt es in der einschlägigen Literatur keine wirklich vorherrschende Anschauung. Vielmehr hat hier fast jeder Autor seine besondere, eigene Meinung und dieser Umstand ist mit Schuld daran, daß die Pathogenese des Morbus Addison-Biermer auch heute noch den unsichersten und verwirrendsten Problemgebieten der menschlichen Pathologie zugezählt wird. Es würde viel zu weit führen und wäre wohl auch ein falscher Weg, wenn an dieser Stelle nun auf alle diese einzelnen Ansichten näher eingegangen würde. Es genügt, hervorzuheben, daß die unentwegten Vertreter der Toxintheorie überhaupt jede physiologische Funktion des Antiperniciosaprinzips ableugnen. Der therapeutische Lebereffekt bei der Perniciosa soll vielmehr bloß auf einer „Entgiftung“ durch die wirksame Substanz beruhen, auf einer Neutralisierung des betreffenden Perniciosatoxins, das aber ständig im Organismus neu entstehen muß, führt doch das Aussetzen der Leberzufuhr zu einem Wiederauftreten der Krankheitssymptome. Demgegenüber betonen aber die Gegner wieder, daß die Existenz eines primär am Knochenmark angreifenden Perniciosatoxins rein hypothetisch und völlig unbewiesen sei und daß der Mangel des Antiperniciosaprinzips als der Mittelpunkt des krankhaften Geschehens anzusehen ist. Die in zahlreichen Varianten auftretenden Versuche, diese diametralen Gegensätze durch Kombination der Annahmen zu überbrücken, haben eher verdunkelnd als aufhellend gewirkt.

Im folgenden sollen nun vorerst alle jene klinischen und experimentellen Tatsachen, welche die Toxingenese der perniciösen Anämie und den antitoxischen Effekt des Antiperniciosaprinzips darzulegen scheinen, einer kritischen Analyse unterworfen werden.

2. Der phytotoxische Index von MACHT.

Einen Beweis für das Vorhandensein eines Perniciosatoxins versuchte D. L. MACHT mittels seiner originellen *phyto-pharmakologischen Untersuchungsmethode* zu erbringen. Er verglich das Wachstum von Lupinus albus-Keimlingen in einer 50%igen Shivelösung mit der Längenzunahme dieser Pflanzenkeime in einer gleichartigen Nährflüssigkeit, der aber Serum von normalen oder kranken Personen zugesetzt worden war. Das Verhältnis dieser Wachstumsgrößen zueinander wurde als „phytotoxischer Index" bezeichnet. Schon normales Serum hemmt die Keimentwicklung und führt zu einem Index von 73—75. Serum von perniziöser Anämie soll nun ganz regelmäßig einen Wert von unter 50 bewirken, während bei allen andersartigen Erkrankungen zwar auch Herabsetzungen des phytotoxischen Index vorkommen, die aber niemals so stark ausgeprägt sein sollen wie beim Morbus Addison-Biermer. Diese außerordentliche *Hemmungswirkung* des Perniciosaserums wird nun von MACHT dem Perniciosatoxin zugeschrieben. Durch Ultraviolettbestrahlung kann die Blutflüssigkeit „entgiftet" werden. Parallel mit der Besserung des Blutbefundes während der Leberbehandlung nimmt auch die Toxizität des Serums ab, was allerdings TSCHERKES und GOLDSTEIN bestreiten. Die zahlreichen Nachprüfungen (BREMER und VAN DER TRENCK, MEYRAN und NOTHAAS, SCHOTTMÜLLER, VEDDER, WACHSTEIN u. a.) haben ergeben, daß die MACHTschen Behauptungen in dieser Form nicht aufrecht erhalten werden können. Zwar ist der phytotoxische Index bei der perniziösen Anämie tatsächlich oft sehr niedrig, doch sind 1. nicht immer Werte unter 50 vorhanden, 2. zeigt der Wachstumskoeffizient unabhängig vom Blutbefund größere spontane Schwankungen, und 3. kommen auch bei anderen ganz heterogenen Erkrankungen, so bei Cholelithiasis, Urämie, Leukämie, sogar bei sekundären Anämien gelegentlich die gleichen starken Hemmungswirkungen vor. Somit kann schon aus diesen Gründen von einem eindeutigen Nachweis des Perniciosatoxins kaum die Rede sein. Die wohl ganz unspezifische Beeinflussung des Keimlingswachstums durch die pathologischen Sera dürfte wahrscheinlich nur auf die verschiedenartigsten Änderungen in der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit — wie sie ja auch beim Morbus Addison-Biermer vorhanden sind — zu beziehen sein.

3. Zur Frage der gastrointestinalen Intoxikation.

Als völlig unbewiesen muß auch die von den Anhängern der Toxintheorie sehr hartnäckig vertretene Ansicht bezeichnet werden, daß der pathologischen Besiedlung des Dünndarms und des Magens mit einer sehr dichten Bakterienflora irgend eine ätiologische Bedeutung zukommt (Literatur s. SEYDERHELM; s. a. Kritik bei NAEGELI). So wurden der Bacillus Welchii (HERTER, KAHN und TORREY u. a.), Streptokokken (HUNTER), Bacillus refringens (WEINBERG und ALEXA u. a.) und besonders hämolytische und anhämolytische Colistämme (SEYDERHELM, ADLER, SINEK und REIMANN u. v. a.) verdächtigt, an der Entstehung des Morbus Addison-Biermer mitschuldig zu sein. Weitere Untersuchungen ergaben aber, daß die gleiche pathologische Darmflora auch bei anderen Magen-Darmstörungen vorhanden ist und wohl durch den Verlust der keimtötenden Abwehrstoffe, also der Salzsäure und der Darmbactericidine, bedingt sein dürfte (VAN DER REIS, LÖWENBERG u. a.). Die von der Toxintheorie supponierte abnorme Durchlässigkeit der Darmwand, die zu einer Resorption

der Gifte nötig wäre, erscheint gleichfalls als völlig unbewiesen (NAEGELI). Das von ADLER, SINEK und REIMANN bei der perniziösen Anämie ermittelte Fehlen der Blutbactericidie gegen Bacterium coli findet sich auch bei ganz andersartigen Erkrankungen, beispielsweise bei Arthritis, Colitis usw. (LÖWENBERG). Zahlreiche Untersucher (DAVIDSON, HENNING, KNOTT, LÖWENBERG, RITY u. a.) haben ferner festgestellt, daß während der Lebertherapie keine regelmäßigen Veränderungen in der Qualität und Quantität der Darmflora vor sich gehen, so daß sich eine eingehendere Erörterung derartiger Angaben (SEYDERHELM, SINEK und REIMANN u. a.) erübrigt. Erwähnt sei nur noch, daß TORREY und KAHN durch Injektion von Welchtoxin bei Kaninchen und Affen eine perniciosaähnliche Anämie erzeugt haben wollen und BEARD, CLARK und MOSES versuchten sogar, diese toxischen Anämien zur Testierung des Antiperniciosaprinzips heranzuziehen. DRAPER und BARACH, PATTERSON und KAST, VEDDER u. a. bekamen aber bei der Verwendung von Welchtoxin nur mäßige sekundäre Anämien zu Gesicht.

Eine gewisse Stütze für die Lehre von der gastrointestinalen Intoxikation als Ursache des Morbus Addison-Biermer scheint nur die Tatsache zu bilden, daß mitunter bei *Darmstrikturen* eine unbezweifelbare „symptomatische" perniziöse Anämie entsteht (FABER, MEULENGRACHT u. v. a.), die dann mit der Beseitigung der Darmstenose auf operativem Wege ebenfalls verschwindet (SEYDERHELM). Das unregelmäßige Auftreten der perniziösen Blutveränderung bei derartigen Darmverengungen wird von der Toxintheorie dadurch erklärt, daß nur dann, wenn oberhalb der Stenose infolge der Zersetzung des Darminhaltes und infolge einer geschädigten Darmschleimhaut hämotoxische Stoffe resorbiert werden, ein Gifteffekt zustande kommt. SEYDERHELM, LEHMANN und WICHELS haben nun auch bei 10 Hunden durch Strikturierung mittels eines Aponeurosestreifens experimentelle Dünndarmstenosen erzeugt. Zwei Tiere bekamen eine schwere hyperchrome Anämie. Die Blutbildung war nach SEYDERHELM dabei typisch megalocytär umgewandelt, was allerdings NAEGELI bestreitet. Bei diesen anämischen Hunden hatte sich nun oberhalb der Stenose eine hochgradige Darmstauung mit Eiweißfäulnis gebildet, charakterisiert durch die Entwicklung einer üppigen Dickdarmflora im Bereich des ganzen Dünndarms bis hinauf zum Magen. Bei den nicht anämisch gewordenen Tieren war oberhalb der Darmverengung keine Infektion des Dünndarms zustande gekommen. Diese Experimente SEYDERHELMS sind von LOMBARDI bestätigt worden, während ZADEKS Tiere niemals eine Anämie bekamen.

In letzter Zeit haben nun TÖNNIS, HORSTER, REIMERS und RÜDEL dieses Problem neuerlich aufgegriffen. Sie verbesserten die Operationstechnik sehr wesentlich, indem sie bei Hunden Dünndarmblindsäcke anlegten, in denen es zu einer Retention und Zersetzung der Nahrung kam. Bei den Tieren mit Jejunumblindsäcken entwickelte sich nun wohl regelmäßig eine schwere Anämie, aber nicht von perniziös-anämischem Typus. Die bakteriologische Untersuchung ergab eine ganz abnormale, Gram-negative Bakterienflora im oberen Dünndarm, die nach Entfernung des Blindsackes ebenso wieder verschwand wie die Anämie. Leber und Nieren zeigten schwere toxische Parenchymschädigungen. Diese Versuchsergebnisse konnte auch SINGER bei einer Nachprüfung im wesentlichen bestätigen.

Man ist somit wohl berechtigt anzunehmen, daß bei chronischen Darmstauungen durch Toxinresorption eine schwere Blutarmut entstehen kann. Da

aber weder das Blutbild noch die pathologischen Organveränderungen dem Krankheitsbilde des Morbus Addison-Biermer auch nur entfernt entsprechen, so können auch diese Experimente kaum als ein vollgültiger Beweis für eine toxische Genese der *perniziösen* Anämie angesehen werden.

4. Die perniziöse Anämie der Pferde und der Ratten. Die Erythrokonten Schillings.

Die sog. perniziösen Anämien der Pferde und der Ratten haben mit der gleichnamigen Erkrankung des Menschen nur die Bezeichnung gemeinsam. Symptomatologie und Entstehungsmechanismus dieser pathologischen Zustandsbilder sind jedoch in Wirklichkeit vollkommen andersartig. Die Pferdeanämie wird sicher durch ein Ultravirus hervorgerufen, das auch für den Menschen pathogen ist, wie dies durch Überimpfung festgestellt werden konnte (Luers, Peters). Beim Menschen erzeugt es nur eine Gastroenteritis mit mehr oder minder schweren Störungen des Allgemeinbefindens. Die von Wester rein spekulativ versuchte Identifizierung des Morbus Addison-Biermer mit der perniziösen Anämie der Pferde ist demnach ganz unstatthaft.

Die perniziöse Anämie der Ratte (Lauda) tritt bekanntlich erst nach Milzexstirpation auf. Der Erreger, die Bartonella muris ratti, wurde von M. Mayer entdeckt. Es handelt sich um eine progressive hämolytische Anämie, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit der Perniciosa des Menschen aufweist, aber meist schon nach einigen Tagen letal endet. Von Interesse ist die besondere Rolle der Milz bei dieser Rattenkrankheit. Sieht man von bestimmten Versuchsbedingungen ab, so erkranken nur splenektomierte Tiere. Lauda und Flaum konnten nun zeigen, daß die Milz durch Abgabe eines Stoffes in den Kreislauf, also durch ein *Milzhormon,* die latent infizierten Tiere mittelbar und unmittelbar vor dem Ausbruch der Erkrankung schützt. Parabiotisch vereinigte Tiere werden nämlich beide auch dann nicht anämisch, wenn nur dem einen Partner die Milz entfernt wird. Da die Verbindung zwischen zwei Parabiosetieren nur auf dem Wege der feinsten Capillaren, bzw. durch osmotischen Austausch der einander berührenden Peritonealflächen möglich ist, so kann die Milzwirkung nur humoral bedingt sein. Implantation von Milz in die Tunica vaginalis scroti zeigt ebenfalls gute Schutzwirkung (Vedder). Aus alledem geht wohl schon klar hervor, daß die Bartonellenanämie grundverschieden von der menschlichen Perniciosa ist. Erinnert sei auch noch daran, daß beim Morbus Addison-Biermer die Splenektomie vorübergehende oder mitunter sogar andauernde Besserungen des Krankheitszustandes hervorzurufen vermag (Eppinger, Decastello u. a.), während die Milzexstirpation bei der Ratte ja erst die Anämie auslöst. Dennoch haben immer wieder auffallend viele Forscher im Banne der Toxintheorie die Wirkung der Leber bei dieser Tiererkrankung zu erproben versucht und zwar wohl hauptsächlich angeregt durch die Entdeckung der *Erythrokonten.* Schilling hat nämlich beim Morbus Addison-Biermer eigenartige, stäbchenförmige, den Bartonellen ähnliche Erythrocyteneinschlüsse gefunden, die er mit dem eben erwähnten Namen belegte und die Frage nach der Bedeutung dieser Erythrokonten als den Erregern der menschlichen Perniciosa aufgerollt. Schilling selbst sah aber die Gebilde auch bei Leukämien und sogar bei einem Fall von Diabetes mellitus. Auch bei Bleivergiftung sowie bei anderen Anämien wurden sie von Lauda und Flaum, Vedder u. a. beobachtet. Doch halten diese

Autoren die Erythrokonten nicht für biologisch aktive, bartonellengleiche Gebilde, sondern für die Darstellung von Erythrocytenstrukturen, welchen bestimmte Veränderungen der basophilen Substanz der roten Blutkörperchen entsprechen. SCHROEDER vermutet in den Erythrokonten Residuen der Zellkerne, FONTANA Teile von CABOTschen Ringen. Jedenfalls sind aber die cellulären Einschlüsse nicht als die Ursache der Perniciosa zu betrachten. Hervorgehoben sei noch, daß diese menschlichen „Bartonellen" unter der Lebertherapie vollständig verschwinden.

Welchen Einfluß hat nun die Leberzufuhr auf die echte Bartonellenanämie der Ratte? Volleberfütterung vermag das Auftreten der Rattenanämie nicht zu verhindern (H. NEUMANN, VEDDER, VARGA, SHUEMAKER und EDWARDS). HAENDL und HAGEN glauben zwar, durch Lebergaben ein späteres Eintreten und einen leichteren Verlauf der Anämie, FRIEDEMANN und DEICHER eine geringere Mortalität der Versuchstiere beobachtet zu haben. Da jedoch wie bei jeder Erkrankung so auch bei der „Rattenperniciosa" individuelle Schwankungen zu bemerken sind, so muß angenommen werden, daß die Leberfütterung ohne wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit ist. Demgegenüber haben EDERLE und KRIECH behauptet, durch parenterale Applikation von großen Campolondosen die Entstehung der Anämie fast immer verhindern und die Mortalität der Tiere auf 0% verringern zu können. Selbst wenn die EDERLE-KRIECHschen Befunde zu Recht bestehen würden, so müßte zunächst diese Wirkung nicht auf das Antiperniciosaprinzip bezogen werden, da ja auch das LAUDA-FLAUMsche Milzhormon in den Leberextrakten enthalten sein könnte. Zahlreiche Nachprüfungen haben aber ergeben, daß im wesentlichen auch die parenterale Applikation von Leberextrakten für den Ablauf der Bartonellenanämie ohne jede Bedeutung ist (H. REITER, K. SINGER, VEDDER, E. FISCHER und VERZAR, DEICHER, ALSTEDT u. a.). Nur ERÖS und KUNÓS meinen, die Ergebnisse EDERLEs und KRIECHs bestätigen zu können, zumindest glaubten sie, einen milderen Verlauf der Erkrankungen zu bemerken. Nun vermögen zwar Leberextrakte bei parenteraler Applikation die Erythrocytenausschwemmung bei der Ratte tatsächlich zu fördern (CARIO und GEBHARDT, SINGER, s. S. 480), allein die Entwicklung und der Ausgang der Bartonellenanämie ist doch wohl vorwiegend nur vom Ausmaß der Infektion abhängig. Ein „antiinfektiöser" Einfluß der Leberextrakte ist also auch hier nicht feststellbar.

5. Die Bothriocephalusperniciosa des Menschen und des Huhnes.

Das stärkste Bollwerk der Toxintheorie bildet unstreitig das Phänomen der Bothriocephalusperniciosa. Hier sind die Beziehungen zwischen Erreger (Toxin) und Krankheit ganz unleugbar und augenfällig. Auf die Tatsachen, daß die Abtreibung des Wurmes ebenso wie die Zufuhr von Antiperniciosaprinzip bei Belassen des Parasiten die Anämie beseitigt, wurde schon hingewiesen. Auch der feinere Mechanismus der Blutregeneration muß bei beiden therapeutischen Eingriffen der gleiche sein, da nach der Entfernung des Bothriocephalus sich die Aufhebung der Knochenmarkssperre ebenfalls in einer maximalen Reticulocytenkrise offenbart (VESA, SALTZMAN). Demnach könnte also angenommen werden, daß das Wurmtoxin direkt am Knochenmark angreift. Gegen diese Auffassung spricht aber zunächst die klinische Beobachtung, daß nur ein ganz kleiner Bruchteil (etwa 0,01%) aller Bothriocephalusträger an Perniciosa erkrankt

(EHRSTRÖM) und daß ferner die Anzahl der in einem Individuum vorhandenen Parasiten für die Entstehung der Erkrankung anscheinend ganz gleichgültig ist. So fand ROUX bei einem blühend aussehenden Mädchen mit einem Hämoglobingehalt von 96% 90 (!) Exemplare von Bothriocephalus latus.

Zur Erklärung dieser Umstände sind nun vom Standpunkt der Toxintheorie aus mehrere Hilfshypothesen aufgestellt worden. 1. Die Anschauung von LEICHTENSTERN: Nicht alle, sondern nur wenige Exemplare der Wurmart sind giftig, ähnlich wie dies bei den Miesmuscheln der Fall ist. Dann wäre es aber nicht verständlich, daß bei Re-Infektion derselben Person sehr häufig neuerlich die Perniciosa zum Ausbruch kommt. 2. Die Ansicht von DEHIO: Nur tote Parasiten rufen die Anämie hervor. 3. Die Hypothese von SCHAPIRO: Normalerweise ist der Bothriocephalus unschädlich. Wenn aber der Wurm erkrankt, so vermag dieser pathologisch veränderte Parasit die Perniciosa zu erzeugen. Diese Anschauung stützt sich auf die wiederholt gemachte Beobachtung, daß der bei Anämiekranken abgetriebene Wurm ebenfalls krankhaft verändert aussieht. Nach ASKANAZY ist aber diese Veränderung ebenso oft auch bei Bothriocephalusträgern ohne Perniciosa zu bemerken. Endgültig widerlegt wird diese Auffassung durch die neuen Feststellungen BECKERS, daß die nach Beseitigung der Anämie durch Leberzufuhr entfernten Wurmexemplare eine ganz normale Beschaffenheit aufwiesen. 4. Die Theorie von TALLQUVIST. Alle Bothriocephalen sind giftig, aber das Gift wird erst frei, wenn der Wurm einem Zerfallsprozeß anheimfällt. Hier gelten dieselben Einwände wie bei 3. Ferner ist noch zu den Theorien 2 bis 4 zu bemerken, daß dann auch die chronische Form der Erkrankung unverständlich wäre (SCHAUMAN). Denn kranke Würmer sterben ja in mehr oder weniger langer Zeit ab und die toten werden mit den Faeces entfernt.

Diese Hypothesen sind also ganz unbefriedigend und man hat deshalb auch versucht, dem Problem der Bothriocephalusperniciosa auf tierexperimentellem Wege näherzukommen. SCHAUMAN und TALLQUVIST verfütterten zuerst einzelne Wurmglieder an Hunde, bzw. sie injizierten ihren Versuchstieren durch Filtration gereinigte Kochsalzextrakte aus den Parasiten. Es gelang dadurch, eine mäßige Anämie mit erhöhtem Färbeindex, aber ohne Megalocytose, hervorzurufen. TALLQUVIST stellte dann später aus dem Bandwurm einen Stoff von lipoidartiger Beschaffenheit her, den er als das toxische Agens ansah. In Gemeinschaft mit FAUST wurde dieses Lipoid von ihm als ölsaures Cholesterin identifiziert. Auch bei Verfütterung von sehr großen Mengen dieser Substanz (FAUST, SCHMINCKE und FLURY) oder bei intravenöser Injektion von Natriumoleat (UCKO) konnte niemals eine auch nur perniciosaähnliche Blutarmut beobachtet werden.

SEYDERHELM gewann dann aus dem Bothriocephalus latus nach einem bestimmten Extraktionsverfahren eine andere Substanz, die er *Bothriocephalin* nannte und vermochte damit bei Kaninchen eine nicht unbedeutende Anämie zu erzeugen. Nach BECKER, HELUNDER und SIMOLA ist aber das Bothriocephalin kein einheitlicher chemischer Körper, sondern ein Gemenge aus ganz verschiedenartigen Komponenten. Ein charakteristischer Unterschied zwischen den Bothriocephalinen, die aus den Parasiten von perniziös anämischen und hämatologisch gesunden Individuen gewonnen wurden, war nicht zu ermitteln. Die Anämie der Kaninchen wies keinen megalocytären Charakter auf. Nach Aussetzen der Giftzufuhr erfolgte schnelle Rückkehr zur Norm.

Da die Experimente mit Wurmextrakten erfolglos blieben, wurde es auch unternommen, Hunde direkt mit dem Bandwurm zu infizieren, um bei evtl. auftretender Anämie in den Besitz leicht zu handhabender Studienobjekte zu gelangen. Während nun K. SINGER bei Infektion mit dem Bothriocephalus latus keine wesentlichen Blutveränderungen festzustellen vermochte, entdeckte

E. STORTI, der mit dem Igelbandwurm Diphyllobothrium ranarum arbeitete, allerdings nur bei einem seiner Versuchstiere eine schwere hämolytische Anämie von jedoch durchaus nicht eindeutig megalocytärem Charakter. Seine anderen Hunde wurden nur in ganz geringem Grade anämisch. In diesem Zusammenhang ist auch die Mitteilung von McGOWAN sehr bemerkenswert, daß bei *Hühnern,* besonders bei der weißen „Leghorn"-Rasse, eine durch den Bandwurm Davinea proglottina verursachte Blutkrankheit vorkommt, die der menschlichen perniziösen Anämie weitestgehend ähnelt. Intraperitoneale Injektion von Leberextrakten brachte Heilung. Als Testobjekt für das Antiperniciosaprinzip ist die Hühnerperniciosa jedoch nur schwer zu verwenden, da die experimentelle Erzeugung sehr umständlich ist und die Krankheit spontan doch zu selten auftritt.

Diese Tierexperimente lassen erkennen, daß anscheinend nicht nur das Bothriocephalus latus-Toxin, sondern auch die Giftstoffe anderer Bandwürmer unter Umständen eine gleichartige Wirkung entfalten können. So verursacht — wenngleich sehr selten — auch Taenia saginata beim Menschen eine echte Perniciosa (Literatur: NAEGELI).

Überblickt man die Ergebnisse der Tierexperimente, so muß gesagt werden, daß durch sie die Pathogenese der Bandwurmanämie nicht klarer geworden ist. MARCHAND, VEDDER u. a. haben darum die rein konstruktive Anschauung vertreten, daß durch die Parasiten mitunter die Darmwand und auch der Darminhalt verändert werden und so eine Autointoxikation entstehen soll, die wieder die Perniciosa bedingt. Da aber, wie früher erörtert, bisher überhaupt die Beweise dafür fehlen, daß eine Autointoxikation zum Morbus Addison-Biermer führen kann, so vermag auch dieser Erklärungsversuch kaum zu befriedigen.

Zahlreiche Kliniker (SCHAUMAN, SALTZMAN, NAEGELI u. v. a.) vertreten darum die Ansicht, daß dem Bothriocephalus latus nur dann eine pathogenetische Bedeutung zukommen dürfte, wenn eine bestimmte *konstitutionelle* Veranlagung der Kranken vorhanden ist (s. a. S. 527). Dafür spricht auch der Umstand, daß viele Patienten mit Bandwurmanämie Jahre später an einem kryptogenetischen Morbus Addison-Biermer erkranken (SCHAUMAN). Die Annahme einer abnormen Disposition ist aber keineswegs identisch mit wirklicher Erkenntnis des Entstehungsmechanismus. Sie ist vielmehr nur das umschriebene Eingeständnis, daß die Toxintheorie das Zustandekommen der Bothriocephalusperniciosa auch nicht eindeutig und vollständig zu erklären vermag.

6. Die experimentelle Saponinanämie.

UCKO hat in letzter Zeit neuerdings darauf aufmerksam gemacht, daß man im Tierexperiment mit Saponininjektionen bei geeigneter Dosierung Anämien erzeugen kann, die der menschlichen Perniciosa zumindest sehr ähnlich sind. Ebenso wie bei dieser Erkrankung und ebenso wie bei der DUESBERGschen experimentellen Sulfonalanämie kommt es auch bei der Saponinvergiftung zu einer Verminderung der Reticulocyten im Blute, bei gleichzeitiger Ausdehnung der erythropoetischen Werkstätten, demnach also zur Knochenmarksblockade, und ferner auch zu einer deutlichen Steigerung der Erythrolyse. ISAAK und MÖCKEL, GAISBOECK und BAYER u. a. haben schon früher die Poikilocytose, Megalocytose (?) und Normoblastose bei der experimentellen Saponinintoxikation beschrieben. Leberzufuhr bewirkt nun nach PESCHKOWSKY und UCKO

hier gleichfalls eine Reticulocytenkrise, ohne allerdings den Grad der Blutarmut irgendwie zu beeinflussen, was durch die Inkongruenz der Giftwirkung und des Lebereffektes zu erklären gesucht wird. JASTROWITZ und NEIDHARDT sahen von parenteral verabfolgten Leberextrakten keine Beeinflussung der Saponinanämie.

Für die Lehre vom Perniciosatoxin ist es nun von ganz besonderem Interesse, daß es UCKO gelang, aus dem normalen menschlichen Blut einen Stoff von saponinartiger Beschaffenheit zu isolieren und daß diese Substanz beim Morbus Addison-Biermer — im Gegensatz zu allen anderen Krankheiten — in relativ vermehrtem Ausmaße aufgefunden wurde. Es ist zu bemerken, daß UCKO selbst in Anbetracht der methodischen Schwierigkeiten die Unsicherheit seiner Ergebnisse hervorhebt. Wurde dieses Menschensaponin nun Tieren parenteral einverleibt, so entstand ein gleichartiges Blutbild wie bei der Verabfolgung der Pflanzensaponine. Die typischen Veränderungen des Morbus Addison-Biermer wurden aber niemals erzielt. Somit kann schon darum wohl diese saponinartige Substanz kaum als das Perniciosatoxin angesprochen werden.

In das richtige Licht gerückt werden die UCKOschen Befunde aber vielleicht erst durch die Heranziehung ganz anderer Forschungsergebnisse. Normalerweise kommt nämlich dem Blutserum eine ausgesprochene *Schutzkraft* gegen die hämolytische Wirkung der Saponine zu, die nun beim Morbus Addison-Biermer mehr oder weniger herabgesetzt ist (CLARK und EVANS, ERLSBACHER und KINDERMANN). Das Substrat dieser Schutzkraft bildet, wie jetzt allgemein angenommen wird, vor allem der *Cholesteringehalt* des Serums. Daß der Cholesterin- und ebenso der Lipoid-Phosphorspiegel des Blutes bei der perniziösen Anämie oftmals erniedrigt ist, war schon in der Vor-Leberaera bekannt und ist seither vielfach festgestellt worden (ADLER und SCHIFF, DOMINICI und PECARELLA, GANTENBERG, LINDH MULLER, CASTLE, GOODE und ROSE u. a.). Diese Autoren fanden auch, daß bei Zufuhr des Antiperniciosaprinzips wieder normale Werte erreicht werden und LINDH MULLER zeigte, daß der Anstieg des Blutcholesterins synchron mit der Reticulocytenkrise erfolgt. Man könnte nun vielleicht vermuten, hier endlich den langgesuchten „Entgiftungsmechanismus" des hypothetischen Perniciosatoxins aufgefunden zu haben. Dagegen spricht nun aber, daß keine eindeutigen und regelmäßigen Beziehungen zwischen dem Grad der unbehandelten Anämie und der Höhe des Blutlipoidspiegels bestehen. Aber auch noch durch andere Tatsachen wird eine derartige Entgiftung unwahrscheinlich. K. MEYER hat gefunden, daß auch das Erythrocytencholesterin die Saponinhämolyse hemmt und daß die roten Blutkörperchen gegen dieses Gift um so resistenter sind, je mehr Cholesterin sie enthalten. Die Erythrocyten der perniziösen Anämie haben nun eine ganz außerordentlich geringe Widerstandsfähigkeit gegen Saponine (HEUBERGER und STEPP, MAY, ZINK, CLARK und EVANS, TEMPKA und BRAUN, ERLSBACHER und KINDERMANN). Diese verminderte Saponinresistenz ist nach TEMPKA und BRAUN für den Morbus Addison-Biermer absolut charakteristisch, um so mehr, als sie von einer normalen Resistenz gegen Kochsalz begleitet wird. Beim hämolytischen Ikterus liegt das gerade Gegenteil vor: normale Saponin-, aber verringerte Kochsalzresistenz. Unter der Lebertherapie verschwindet nun auch dieses Symptom. Daraus geht aber eindringlich hervor, daß beim Morbus Addison-Biermer schon *primär der Aufbau der roten Blutkörperchen pathologisch* verändert sein muß und nicht erst sekundär ein Zerfall durch ein Toxin bewirkt wird.

7. Gibt es doch eine unmittelbar toxisch bedingte perniziöse Anämie?

Überblickt man die Ergebnisse der kritischen Analyse der bisher dargelegten vielgestaltigen Tatsachen, Probleme und Anschauungen, so muß zunächst festgestellt werden, daß *kein* Anlaß besteht, die Lehre von der *physiologischen Funktion des Antiperniciosaprinzips* aufzugeben oder zu modifizieren. Eine eindeutige *antitoxische* Wirkung des Leberstoffes war nicht auffindbar. Abgesehen von der Bothriocephalusperniciosa war auch nirgends ein klarer, stichhaltiger Beweis für die Existenz eines Perniciosatoxins zu erbringen. Und der Angriffspunkt des Wurmgiftes ist noch durchaus unbekannt. Letzten Endes ist jedes pathologische Geschehen der Ausdruck einer Stoffwechselveränderung. Eine Störung im Ablauf der ineinandergreifenden, das Leben unterhaltenden Aufbau- und Abbauprozesse kann nun wohl dadurch ausgelöst werden, daß ein Gift hemmend oder umwandelnd einwirkt. Das gleiche Phänomen kann aber grundsätzlich auch dadurch zustande kommen, daß ein Zuwenig oder ein Zuviel von einem jener Stoffe vorhanden ist, die für den normalen Gang bestimmter Lebensvorgänge unbedingt notwendig sind. Genau genommen wird ja jedes Toxin nur so „stören" können, daß es irgendwie die Funktion eines dieser Stoffe hindert. Man muß sich daher fragen: gibt es nun überhaupt Anhaltspunkte dafür, daß Toxine die Funktion des Antiperniciosaprinzips im Knochenmark hemmen können? MINOT und MURPHY haben, wie schon früher (S. 463) erwähnt, nachdrücklichst hervorgehoben, daß ein begleitender infektiöser Prozeß die Remission einer perniziösen Anämie durch die Lebertherapie fast völlig zu verhindern vermag. Ferner sei an die Beobachtungen von TEMPKA und BRAUN, JAGIĆ und SPENGLER erinnert, daß bei Sepsis — wenn auch selten — eine megalocytäre Anämie auftreten kann. Wenn derartige *„akute* perniziöse Anämien" nicht öfter gesehen und richtig gedeutet werden, so liegt der Grund hierfür vielleicht darin, daß so starke Toxinwirkungen meist durch gleichzeitige Störungen anderer lebenswichtigerer Vorgänge schnell zum Tode führen oder aber, daß der Organismus durch Bildung von Antikörpern und nachfolgender Heranziehung seiner großen Reserven an Antiperniciosaprinzip der Giftwirkung doch mehr oder weniger schnell wieder Herr wird.

Für die *chronischen* perniziösen Anämien, und zwar sowohl für die kryptogenetischen als auch für die Formen mit bekanntem ätiologischen Teilfaktor, besteht aber nach den voranstehenden Ausführungen kein zwingender Grund für die Annahme einer *primär toxischen* Beeinflussung der Blutbildung. Die hämatologischen Veränderungen bei allen diesen Zustandsbildern sind völlig gleichartig und lassen sich auch alle durch die Zufuhr von Antiperniciosaprinzip beseitigen. Nach der Anschauung der Vertreter der Substitutionstheorie entsteht eine perniziöse Knochenmarksproduktion immer nur durch das Fehlen der Mitwirkung des Antiperniciosaprinzips bei der Erythropoese. Bevor nun aber dargelegt werden soll, wieso es bei diesen symptomatischen Perniciosatypen auf ganz verschiedenen Wegen zu einem Mangel an dem Reifungsstoffe kommt, erscheint es angebracht, noch auf einige Versuche einzugehen, welche den Substitutionseffekt des Antiperniciosaprinzips beim Morbus Addison-Biermer deutlich aufzeigen, sowie ferner auch noch die Vorstellungen über den näheren Angriffspunkt und über das Wesen des Leberstoffes eingehender zu erörtern.

IV. Die Substitutionstheorie.

1. Die Beweise für die qualitative Änderung der Erythrocytenstruktur bei der perniziösen Anämie.

PAUL EHRLICH hat schon vor vielen Jahren den Morbus Addison-Biermer als eine *primäre* Anämie bezeichnet, die durch eine pathologische Blutbildung charakterisiert sei. Das war, wie heute ersichtlich ist, die zeitgemäß bedingte, unklare Formulierung einer an sich tiefgründigen Erkenntnis. Sie vermochte aber zunächst das Kausalbedürfnis der Forschung nicht zu befriedigen; denn jede Anämie muß ihre Ursache haben. NAEGELI beispielsweise hat zwar immer die Anschauungen EHRLICHs von der *Qualitätsänderung* der Erythrocytenproduktion bei der Perniciosa geteilt und vielfach ausgebaut, aber eben wegen des Kausalbedürfnisses fühlte er sich doch veranlaßt, für die Produktionsstörung eine toxische Genese anzunehmen. Durch die Entdeckung des Antiperniciosaprinzips und seiner physiologischen Funktion als dem Reifungsstoff der Erythropoese ist es jedoch möglich geworden, die „primäre" Knochenmarkserkrankung durch das Fehlen dieser Substanz bei den Aufbauprozessen der roten Blutkörperchen zwanglos zu erklären (MINOT, MURPHY, CASTLE, WHIPPLE u. v. a.).

Im folgenden seien nun noch einige interessante Versuche zur Stützung dieser Theorie mitgeteilt. Die Änderung der Erythrocytenstruktur, die ja die biologische Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen bei der Perniciosa bedingt, verrät sich nicht nur in den schon beschriebenen morphologischen Umwandlungen; vielmehr zeigen dies auch eindringlich die nachstehenden Experimente:

a) Der biologische Versuch von MORAWITZ. Dieser Autor transfundierte zu wiederholten Malen einer Patientin mit einer sehr schweren perniziösen Anämie, welche der Blutgruppe A angehörte, so viel Blut, daß nach mehreren Transfusionen die Erythrocyten der Kranken die Eigenschaften der Gruppe O (der Spendergruppe) zeigten. Im Blut der Patientin befanden sich also hauptsächlich transfundierte rote Blutkörperchen. Das Serum der Kranken hatte die ihm ursprünglich zukommenden Merkmale der Gruppe A beibehalten. Da ein wirklicher Gruppenumschlag darum und auch nach allen bisherigen Erfahrungen ausgeschlossen werden konnte, so muß man annehmen, daß die von der Patientin selbst gebildeten roten Blutkörperchen sehr schnell zugrunde gingen, die fremden, transfundierten aber viel länger funktionstüchtig blieben. Daß das perniziöse Knochenmark selbst auch Erythrocyten produzierte, geht daraus hervor, daß es sonst nicht gelungen wäre, mit den verhältnismäßig kleinen Blutmengen von 400 ccm pro Woche den Status von 20% Hämoglobin nicht nur zu erhalten, sondern noch auf 50—60% zu verbessern und daß während der ganzen längeren Zeitperiode, in der diese Blutgruppenänderung nachweisbar war, die Erythrolyse stets sehr stark gesteigert blieb. Ein Parallelversuch mit einer sekundären Anämie zeitigte keinen Gruppenumschlag. Es wurden hier offenbar die fremden und eigenen Erythrocyten mit gleicher Schnelligkeit zerstört.

Dieses Experiment beweist somit eindeutig, daß die Megalocyten eine viel geringere Lebensdauer haben als die Normocyten, also biologisch minderwertig sind.

b) Der physikalisch-chemische Versuch von DEUTSCH *und* WAGENFELD. MICHAELIS und SALOMON stellten fest, daß die an und für sich geringe *Atmung* der normalen roten Blutkörperchen durch Zusatz von bestimmten

Organextrakten stark gesteigert zu werden vermag. Dieses Phänomen trat nur dann ein, wenn die Erythrocytenstruktur intakt und wenn außerdem Zucker vorhanden war. DEUTSCH und WAGENFELD haben nun gefunden, daß bei den Erythrocyten von unbehandelter perniziöser Anämie eine wesentliche Verringerung oder sogar ein völliges Fehlen dieser atmungssteigernden Extraktwirkung nachweisbar ist, woraus gleichfalls die veränderte biologische Struktur der Perniciosaerythrocyten ersichtlich wird. DAMBLÉ hat diese Ergebnisse bestätigt und noch dahin erweitert, daß sich bei der Lebertherapie wieder ein *Umschlag zur Norm* in diesen Oxydationsvorgängen bemerkbar macht.

c) Die Saponinresistenz der roten Blutkörperchen beim Morbus Addison-Biermer ist charakteristisch herabgesetzt, worauf schon früher eingegangen wurde (S. 501).

Kann somit an Hand dieser Versuche nicht mehr an der Tatsache des fehlerhaften Aufbaus der Perniciosaerythrocyten gezweifelt werden, so kann ebensowenig die Tatsache eines bestehenden Mangels an Antiperniciosaprinzip bei der Erkrankung abgeleugnet werden. Es genügt, hier nochmals auf die Versuche von IVY, RICHTER und KIM aufmerksam zu machen, die zeigten, daß aus Lebern von an unbehandelter perniziöser Anämie Verstorbenen bereitete Extrakte therapeutisch unwirksam sind, im Gegensatz zu Extrakten aus normalen Organen, bzw. aus den Lebern von behandelten, in Remission befindlichen Patienten mit Morbus Addison-Biermer, die an einer andersartigen interkurrenten Krankheit zugrunde gegangen waren.

Damit stimmt überein, daß nach Aussetzen der Zufuhr des Antiperniciosaprinzips nach einiger Zeit bei der überwältigenden Mehrzahl der einmal an Perniciosa Erkrankten wieder ein Rezidiv auftritt. Dies alles weist wohl deutlich auf eine *Substitutionswirkung* des Antiperniciosaprinzips hin.

Die von NAEGELI dagegen eingewendete Feststellung, daß es, wenn auch selten, Patienten gibt, die nach einer *einmaligen* Leberkur praktisch gesund bleiben, wird als Ausnahme von der Regel erst später nach Kenntnisnahme des Entstehungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips im Organismus voll verständlich werden. Denn jetzt gelangen wir zu dem Hauptstück der Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips, zu den wichtigen Fragen nach seinem Wesen, seiner eigentlichen Art, zu wirken und zu dem Problem, wo und wie es im Körper gebildet wird. Zunächst sei erörtert:

2. Wirkt das Antiperniciosaprinzip beim Aufbau des Erythrocytenstromas oder bei der Hämoglobinsynthese mit?

Die komplizierten physikalisch-chemischen, katalytischen und biologischen Reaktionen, die beim Aufbau des Erythrocytenstromas und bei der Hämoglobinsynthese, sowie bei der Differenzierung der Zellformen im Knochenmark ständig vor sich gehen, sind derzeit noch fast vollkommen unbekannt. Wir wissen nur, und auch das nicht immer mit Sicherheit, daß verschiedene Substanzen, z. B. Eisen und Kupfer, Aminosäuren, Lipoide, Pigmentzerfallsprodukte, manche Hormone und Vitamine usw. daran beteiligt sind. WHIPPLE hat nun als erster die Vermutung geäußert und viele Vertreter der Mangeltheorie haben sich ihm angeschlossen, daß das Antiperniciosaprinzip ein wesentlicher Baustein des Stromas sei, der bei der perniziösen Anämie fehlt. Hier wird also in einfacher Weise an das direkte Nichtvorhandensein eines Stromaelementes gedacht und

nicht etwa an einen durch den Mangel eines katalytisch wirkenden Stoffes bedingten abwegigen Zellaufbau. Demnach müßte also auch aus den normalen Erythrocyten selbst das Antiperniciosaprinzip zu gewinnen sein. Auch aus sehr großen Mengen von roten Blutkörperchen hergestellte Extrakte beeinflussen aber den Morbus Addison-Biermer nicht (ISAACS).

FONTÈS und THIVOLLE wollten die Wirkung der Leber auf den Gehalt dieses Organs an Tryptophan und Histidin zurückführen. Tryptophan ist nach diesen Autoren für die Hämoglobinsynthese ebenso unbedingt notwendig wie das Histidin für das Stroma der Erythrocyten. Der Organismus besitzt nun nicht die Fähigkeit zur Cyklopoiese und es müssen daher diese „hämatogenen Aminosäuren" mit der Nahrung zugeführt werden. Infolge einer gestörten Darmresorption soll bei der Perniciosa ein Mangel an diesen Aufbaustoffen eintreten, der die Blutarmut bedingt. FONTÈS und THIVOLLE wollen nun bei einem Fall von perniziöser Anämie mit der täglichen Zufuhr von 100 mg Tryptophan und 200 mg Histidin einen Erfolg erzielt haben und auch COSTA, SERIO u. a. sahen Besserungen. Demgegenüber steht aber heute fest, daß das Tryptophan-Histidin-Gemisch meist gar keinen oder nur einen vorübergehenden Effekt aufweist (DOMINICI und PENATI, CUTHBERTSON, FLEMING und STEVENSON, CARIO und GEBHARDT, TEMPKA und BRAUN u. a.), daß es im Knochenmark die megalocytäre Blutbildung nicht zu unterdrücken vermag (TEMPKA und BRAUN) und daß vor allem Leberextrakte, die keine Spur von diesen Aminosäuren enthalten, doch die perniziöse Anämie beeinflussen (COHN, MINOT und MEEKIN). Somit können *diese* Blutaufbausubstanzen nicht mit dem Antiperniciosaprinzip identisch sein.

Eine Zeitlang schien es wirklich so, als beteilige sich das Leberprinzip direkt an der Hämoglobinsynthese. DAKIN, WEST und HOWE glaubten nämlich, in einer Verbindung zweier Aminosäuren (des Oxyprolins und der Oxyglutaminsäure) das Antiperniciosaprinzip chemisch dargestellt zu haben und die vermutete Konstitution dieser Substanz ließ zur Formel des Hämatins Beziehungen erkennen. Diese Befunde erwiesen sich aber als unrichtig und wurden von den Autoren selbst widerrufen. Es wäre auch außerdem kaum verständlich gewesen, wieso dann durch relativ so geringe Mengen wirksamer Substanz bei parenteraler Applikation auch schwerste Anämien beseitigt werden können.

Man hat ferner im Antiperniciosaprinzip einen Stoff sehen wollen, welcher die lipoide Hülle der Erythrocyten verstärkt und sie so gegen exogene Schädigungen (Perniciosatoxin!) schützt (RECKZEH). ADLER und SCHIFF sprechen geradezu von einer Pachydermie der roten Blutkörperchen. Zweifellos ist nun bei den Perniciosaerythrocyten eine Veränderung im Lipoidzellstoffwechsel (FELIX) vorhanden; das beweist schon die abnorme Saponinresistenz. Aber das Antiperniciosaprinzip ist sicher kein Lipoid (COHN, MINOT und Mitarbeiter), somit kann auch hier keine einfache Ersatztherapie im Sinne der Zuführung eines fehlenden Stromabestandteiles vorliegen. Eine derartige Deutung ist überhaupt unangebracht und vereinfacht unsachgemäß die außerordentliche Kompliziertheit des Problems. Alles spricht vielmehr dafür, daß wir uns den feineren Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips in jener Art vorstellen müssen, wie wir dies bei den Hormonen und Vitaminen gewohnt sind, nämlich als die Funktion eines „Wirkstoffes" im Getriebe der ineinandergreifenden, verwickelten Zellstoffwechselreaktionen. Biologisch gesehen offenbart sich das Antiperniciosaprinzip als ein Reifungsstoff der Blutbildung, der einerseits zu

einer Weiterdifferenzierung der unreifen Erythrocyten führt und andererseits die Produktion von Zellen vom megalocytären Typus unterdrückt. Wie sich diese Reifungsstörung in den einzelnen physikalisch-chemischen Zellvorgängen manifestiert, wissen wir heute noch nicht. Dafür fehlt bisher der Forschung auch jede Vergleichsmöglichkeit mit den normalen Reaktionen.

3. Ist das Antiperniciosaprinzip mit einem der schon bekannten Vitamine oder Hormone identisch?

Die durch den Effekt der Lebertherapie sich aufdrängende Auffassung der perniziösen Anämie als einer Mangelkrankheit hat auch die Veranlassung dazu gegeben, daß diese Erkrankung zunächst auf das Fehlen eines oder mehrerer der schon bekannten *Vitamine* zurückgeführt wurde (ARON, KOESSLER, MAURER, LOUGHLIN u. a.). Dies ist verständlich, denn es liegt im Wesen jeder Wissenschaft, jede neu auftauchende Erkenntnis vorerst einmal mit den schon bekannten und gesicherten Tatsachen in Beziehung zu bringen. So sollen beispielsweise die Blut- und Magen-Darmveränderungen der Perniciosa auf dem Nichtvorhandensein des A-Stoffes, die nervösen Symptome auf dem Fehlen des B-Vitamins und die Tendenz zu Hämorrhagien auf einem Mangel an dem C-Stoff beruhen. Es ist nun unbestreitbar, daß die Volleber sehr vitaminreich ist und es erscheint auch als durchaus möglich, daß diese Substanzen bei der physiologischen Erythropoese eine Rolle spielen. Darauf weisen schon die bei manchen tierexperimentellen Avitaminosen auftretenden Anämien hin. So beobachteten bei Fehlen des A-Stoffes KOESSLER, MAURER, LOUGHLIN bei Ratten und SUZMAN, LINDH MULLER und UNGLEY bei jungen Hunden unter anderem schwere anämische Zustandsbilder. SURE, KIK und WALKER bestreiten allerdings das Entstehen einer Blutarmut infolge einer A-Avitaminose bei den Ratten und SIMMONDS, BECKER und MCCOLLUM bringen diese Form der Tieranämie mehr mit einem Mangel an E-Vitamin in Verbindung. SEYDERHELM und TAMMANN wiederum vermochten die bei Gallefistelhunden nach einiger Zeit regelmäßig zustande kommende Verringerung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte durch Zufuhr von D-Vitamin zu beseitigen. ROSENOW versuchte deshalb, auch die Wirkung der Leberdiät noch durch gleichzeitige Verabfolgung von bestrahltem Ergosterin zu verbessern — allerdings ohne nennenswerten Erfolg. Dennoch können die Vitamine A, D und E schon aus dem Grund nicht mit dem Antiperniciosaprinzip identisch sein, weil sie nur mit Fettlösungsmitteln extrahierbar sind, während der beim Morbus Addison-Biermer wirksame Leberstoff wasserlöslich ist (COHN, MINOT und Mitarbeiter). Auch der C-Stoff ist auszuschließen, denn der Meerschweinchenskorbut wird durch Antiperniciosaprinzip enthaltende Leberextrakte nicht beeinflußt (ARON, HIRSCH-KAUFMANN und SCHADNEK, zit. nach VEDDER). Dagegen ist auch in gut gereinigten Leberextrakten oftmals der Vitamin-B-Komplex nachgewiesen worden (GUHA, GILROY, GYÖRGY, KUHN und TH. WAGNER-JAUREGG, BLOCK und REED-FARQUHAR, MILLER und RHOADS).

Die Frage nun, ob zwischen dem Antiperniciosaprinzip und den B-Stoffen überhaupt Beziehungen bestehen, bzw. welcher Art dieselben sind, soll erst später im Zusammenhang mit anderen Problemen erörtert werden. Hier sei nur vorwegnehmend bemerkt, daß bei monatelanger Zufuhr von reichlich Vitamin-B-haltigen Extrakten der Blutstatus von vollkompensierten, kryptogenetischen perniziösen Anämien nicht auf der normalen Höhe blieb, daß dies

aber bei Verabfolgung von Antiperniciosaprinzip enthaltenden Leberextrakten der Fall war (FOUTS, KEMPF, GREENE und ZERFAS). Daraus allein kann schon der Schluß gezogen werden, daß diese beiden Substanzen nicht identisch sein dürften.

Viele Autoren (BRILL, PAL, SCHILLING, SCHOTTMÜLLER, STEPHAN, STIEGER u. a.) haben dem Antiperniciosaprinzip einen *hormonalen* Charakter zusprechen wollen. Zur Begründung dieser Anschauung wurde meist auf die sehr kleinen Mengen verwiesen, die bei der Behandlung mit Leberinjektionen zur Beseitigung der Anämie genügen. Dieser Umstand kann aber ebensogut die Annahme eines Vitamins rechtfertigen. Daß die Blutbildung, bzw. die Ausschwemmung aus den erythropoetischen Werkstätten, zum Teil hormonal gesteuert wird und daß besonders die Thyreoidea daran beteiligt ist, ist heute mehr als wahrscheinlich. Schon vor der Entdeckung der Leberdiät haben UNVERRICHT, HOLLER u. a. auf die Wirkung des Schilddrüsenhormons beim Morbus Addison-Biermer aufmerksam gemacht. DAMBLÉ hat dann gezeigt, daß durch gleichzeitige Thyroxin-Lebertherapie die Zeit bis zum Auftreten der Reticulocytenkrise abgekürzt und daß durch das Schilddrüsenhormon die Antiperniciosaprinzipwirkung auf das Knochenmark anscheinend verstärkt zu werden vermag. Das Antiperniciosaprinzip ist also hier ein Synergist des Thyroxins. BRILL läßt nun beispielsweise die Leber selbst, STEPHAN die Nebenniere das fragliche Hormon bilden; die meisten Autoren haben jedoch infolge der fehlenden tatsächlichen Unterlagen die Angabe der vermuteten Entstehungsstätte vermieden. Gegen die Inkretnatur des Antiperniciosaprinzips machen aber MEANS und RICHARDSON den *prinzipiellen* Einwand geltend, daß diese Substanz in vielen Organen vorkommt, ein Verhalten, welches sonst den Hormonen nicht eigentümlich ist.

Wie dem auch sei, es gelingt offenbar nicht, die Substitutionswirkung der Leberzufuhr beim Morbus Addison-Biermer eindeutig auf schon bekannte Stoffe oder auf schon erkannte Arten von Funktionsstörungen zurückzuführen. Hier durch die Ermittlung neuer Tatsachen von grundlegender Bedeutung Aufklärung geschaffen zu haben, ist das Verdienst von WILLIAM B. CASTLE.

D. Die experimentellen Grundlagen der Lehre vom Entstehungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips und ihre Bedeutung für die Pathogenese der perniziösen Anämien.

I. Die Beziehungen zwischen Achylie und Anämie. Der Castlesche Versuch.

Das perniziöse Krankheitsgeschehen beim Morbus Addison-Biermer offenbart sich bekanntlich nicht nur in den pathologischen Veränderungen der Knochenmarksproduktion, sondern auch in bedeutsamen Funktionsstörungen anderer Organsysteme (Verdauungstrakt, Rückenmark). Die Vertreter der Toxintheorie sehen darin nur den gleichwertigen Ausdruck einer toxisch bedingten Schädigung, die sich je nach der Lokalisation verschiedenartig manifestiert. Ein derartig markantes und viel beachtetes Symptom der perniziösen Anämie ist nun auch die *Achylia gastrica*. Die Achylie ist fast immer histaminrefraktär (KATSCH und KALK), was nach diesen Autoren auf das Vorhandensein einer vollständigen Unfähigkeit der Magendrüsen zur Pepsin-Salzsäureabsonderung hinweist. Zur Bewertung der pathogenetischen Rolle, die der Achylie vielfach zugesprochen wurde, sind die folgenden klinischen Feststellungen von grundlegender Bedeutung:

1. Es gibt Achylien (auch histaminrefraktäre!) ohne Blutveränderungen.

2. Zusammen mit Achylie kommen sowohl hypochrome „Chloranämien" als auch hyperchrome „perniziöse" Anämien vor.

EINHORN und KNUD FABER waren die ersten, welche darauf aufmerksam machten, daß sich bei Achlorhydrie nicht nur die hyperchrome Anämieform findet, sondern viel häufiger sogar die hypochrome. AXEL BORGBJAERG und LOTTRUP untersuchten den Blutstatus bei einer größeren Reihe von Achylikern. Nur etwa die Hälfte ihrer Patienten zeigte eine mehr oder minder stark ausgeprägte Anämie und von diesen hatten nur 15% eine Perniciosa. KAZNELSON, REIMANN und WEINER beschrieben dann 1929 ein wohl charakterisiertes Krankheitsbild: meist jahrelang dauernde, oft sehr hochgradige hypochrome Anämie, mit Ödemen, Herzdilatation, Achylie, Parästhesien, sowie eigenartige Nagelveränderungen ("spoonnails", Koilonychie). Sie nannten diese Erkrankung *achylische Chloranämie*. Wie BODE und WEISSWANGE 1932 feststellten, kommt diese Krankheitseinheit in der Weltliteratur unter 15 verschiedenartigen Bezeichnungen vor. Seither hat diese Zahl noch zugenommen, ein Umstand, der sehr viel Verwirrung stiftet.

Durch diese klinischen Befunde werden auch die von MARTIUS, WEINBERG, NAEGELI u. a. ermittelten Tatsachen in die richtige Beleuchtung gerückt, daß nämlich

3. *die Achylie den übrigen Perniciosasymptomen lange Zeit vorausgehen kann.* In Familien, in denen der Morbus Addison-Biermer häufig vorkommt, sind auch nicht anämische Familienmitglieder bereits oft von Jugend auf achylisch oder weisen Achylie mit hypochromen Anämien auf (MINOT, WITTS, CONNER, GRAM, WILKINSON und BROCKBANK, HURST, HEATH, SCHULTEN u. a.).

4. Es gibt aber ebenso eindeutige perniziöse Anämien mit *erhaltener* Pepsin-Salzsäuresekretion. Derartige Fälle sind bei der „kryptogenetischen" Form zwar selten, doch ist an ihrem Vorkommen heute nicht mehr zu zweifeln (Literatur über alle Fälle bis 1932 bei WILKINSON). Bei der Bothriocephalusperniciosa zeigen sogar bis 50% der Kranken normale Aciditätswerte (SCHAUMAN, SALTZMAN, NAEGELI u. a.).

5. Durch die Lebertherapie wird die Magensekretion bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle *nicht* wieder in Gang gebracht (MINOT und MURPHY, UNGLEY, HEATH, HECHT-JOHANNSEN u. v. a.). Ausnahmen kommen aber vor, worüber von CONNERY und JOLLIFFE, HEERES, HURST, PEAK und NEIGHBOURS, SEYDERHELM und OPITZ u. a. berichtet worden ist.

6. Mit Achylie vergesellschaftete hypochrome Anämien können in eine typische Perniciosa umschlagen. Derartige Beobachtungen wurden in letzter Zeit von MINOT, GRAM, WILKINSON und BROCKBANK, SCHULTEN, HURST, DAMASHEK, HEATH, SINGER u. a. bekanntgegeben. Erwähnt sei noch, daß BIERMER, wie HEATH mitteilt, schon 1872 eine perniziöse Anämie beschrieb, die einer „Chlorose" folgte.

7. Wie jetzt als absolut feststehend betrachtet werden kann, ist bei achylischen hypochromen Anämien die *alleinige* Zufuhr von Antiperniciosaprinzip ohne jeden wesentlichen Effekt. Es muß aber auch hier streng zwischen dem Antiperniciosaprinzip und der Volleber unterschieden werden. Zu der therapeutischen Beeinflussung dieser Anämieform ist vielmehr die Verabfolgung von großen

Eisendosen erforderlich. Dies gilt auch für die präperniziösen Chloranämien (GRAM, MINOT, HEATH u. a.).

Überblickt man die eben dargelegten und einander gegenübergestellten klinischen Erfahrungstatsachen, so tritt die Kompliziertheit des Problems der Beziehungen zwischen Achylie und Anämie wohl sehr deutlich vor Augen. Eines erscheint sicher: in einfacher Weise sind die perniziösen Blutsymptome nicht mit dem Ausfall der Pepsin-Salzsäuresekretion und der dadurch ausgelösten fehlerhaften Nahrungsausnützung in Einklang zu bringen. Denn warum ist das eine Mal eine hyperchrome, das andere Mal eine hypochrome und das dritte Mal gar keine Anämie mit der Achylie vergesellschaftet? Hier spielen offensichtlich noch andere, unbekannte Faktoren eine sehr wesentliche Rolle. Um diese nun kennenzulernen, unternahm CASTLE einen bedeutungsvollen Versuch. Er verabreichte nämlich zunächst gesunden Personen ein Fleischgericht, heberte nach 2 Stunden aus und führte sodann Kranken mit perniziöser Anämie mittels der Magensonde diesen Speisebrei zu. Es zeigte sich, daß mit diesem Verdauungsgemisch bei täglicher Verabfolgung derselbe Heileffekt (Reticulocytenkrise, Abnahme der Erythrolyse usw.), erzielt werden konnte wie mit der Leberdiät. Da die Leberwirkung bei der Perniciosa auf dem Gehalt dieses Nahrungsmittels an Antiperniciosaprinzip beruht, so war der Schluß naheliegend, daß demnach auch in dem Speisebrei diese Substanz enthalten sein dürfte. In Gemeinschaft mit LOCKE, TOWNSEND, HEATH und STRAUSS wurde nun von CASTLE dieses Versuchsergebnis eingehender analysiert.

Es zeigte sich, daß Magensaft oder auch Fleisch *für sich allein* oder beide zu verschiedenen Tageszeiten verabreicht, völlig *unwirksam* waren. Verdauung des Fleisches mit normalem Magensaft im Brutschrank bei 37° während eines Zeitraums von 2 Stunden führte dagegen zum Auftreten des wirksamen Stoffes, während Einwirkung von künstlich hergestellter Pepsin-Salzsäure oder von Magensekret perniziös Anämischer erfolglos blieb. Magensaft aber, der von Achylikern ohne perniziöse Anämie stammte und der auch keine Spur mehr von Pepsin oder auch von Labferment aufwies, desgleichen Magensaft von gesunden Versuchspersonen, welcher durch ein besonderes Verfahren zur Gänze von diesen Enzymen befreit worden war, vermochte doch, das wirksame Prinzip zur Entstehung zu bringen. Somit muß in dem normalen Magensekrete ein eigener, bisher unbekannter Faktor neben dem Pepsin und dem Labferment vorhanden sein ("Intrinsic factor" nach CASTLE), dem die Funktion zukommt, aus bestimmten Nahrungsbestandteilen ("Extrinsic factor") das Antiperniciosaprinzip zu bilden.

Man kann sich die hier vorwaltenden Verhältnisse auch in Form einer Gleichung verdeutlichen:

Exogener (Extrinsic) Faktor × *Endogener (Intrinsic) Faktor* = *Antiperniciosaprinzip.*

Durch diese Forschungsergebnisse wird nun aber auch in die anscheinend so regellosen Beziehungen zwischen Achylie und Anämie eine gewisse Ordnung gebracht.

Fehlt nämlich der "intrinsic factor" vollständig, so muß dies eigentlich auch einen Mangel an Antiperniciosaprinzip zur Folge haben; dann muß sich aber allmählich auch eine perniziöse Anämie entwickeln. Die Achylie selbst, d. h. das Fehlen der Pepsin-Salzsäureabsonderung, ist, wie sich jetzt zeigt, für das

Problem der Pathogenese des Morbus Addison-Biermer an sich überhaupt nicht von Bedeutung; sie ist vielmehr nur eine Begleiterscheinung. Denn daß bei schwersten Störungen des Magenchemismus oftmals nicht nur die Pepsin-Salzsäuresekretion, sondern auch die des endogenen Faktors eingestellt wird, ist leicht vorstellbar. Doch besteht keine unbedingte, gesetzmäßige Parallelität in der Absonderung dieser ganz verschiedenartigen Funktionen dienenden Bestandteile des Magensaftes.

Dies beweisen einerseits die Achylien ohne jede Anämie (mit vorhandenem intrinsic factor), andererseits die Fälle von fehlendem endogenem Faktor bei erhaltener Pepsin-Salzsäuresekretion und perniziös anämischem Blutbild. Ein derartiges Vorkommnis konnte von CASTLE, HEATH und STRAUSS nachgewiesen werden. Bei den hypochromen achylischen Anämien ist ebenfalls der CASTLE-Faktor im Magensekret aufgefunden worden (CASTLE, STRAUSS und HEATH, SINGER, WITTS, HARTFALL u. a.). Wird seine Sekretion eingestellt, dann kommt es zu dem erwähnten Umschlag der hypochromen, normocytären in die hyperchrome, megalocytäre Anämieform; denn dann kann nicht mehr genügend Antiperniciosaprinzip im Körper selbst erzeugt werden und der Mangel an Antiperniciosaprinzip führt zum Rückschlag der Blutbildung in die embryonalen Bahnen.

Die eben angeführten grundlegenden Ermittlungen CASTLES und seiner Mitarbeiter dürfen derzeit als absolut gesicherte Tatsachen bewertet werden. Sie sind seither vielfach bestätigt und ausgebaut worden (GUTZEIT und HERMANN, HARTFALL, BEEBE und WINTROBE, WILKINSON, MIDDLETON und STIEHM, UNGLEY, HENNING und STIEGER, SINGER, REIMANN, SINEK und WEIL u. a.). Nur BARNETT sowie auch HARTFALL vermochten bei Patienten mit Achylie ohne oder mit hypochromer Anämie den CASTLE-Faktor im Magensaft nicht immer nachzuweisen und GUTZEIT und HERMANN wieder behaupten, daß auch bei Verdauung des Fleisches mit Acidolpepsin das Antiperniciosaprinzip entstehen kann. GUTZEIT und HERMANN stellten dies aber nur in einem einzigen Versuch fest. Diese vereinzelten Beobachtungen stehen jedoch im Gegensatz zu *sehr zahlreichen* Experimenten mit ganz anderen Resultaten und dürften zum Teil auf Fehler bei der schwierigen Versuchstechnik zurückzuführen sein. Es liegen jetzt durchaus keine zwingenden Gründe mehr vor, die Richtigkeit der CASTLEschen Ergebnisse in Frage zu stellen.

Die neuen Entdeckungen haben naturgemäß auch viele früher ungeahnte Probleme aufgerollt und diese wieder gaben die Veranlassung zur Ausführung zahlreicher Experimente über die Natur, das Vorkommen und die Rolle des „extrinsic" und des „intrinsic" factors im physiologischen und pathologischen Geschehen. Dies soll nun im folgenden dargestellt werden. Vorerst aber sei noch ein Problem behandelt, dessen praktische Bedeutung die Aufmerksamkeit vieler Forscher besonders fesselte, nämlich das Problem des Wirkungsmechanismus der Magentherapie bei der perniziösen Anämie.

II. Wie wirkt die Magentherapie?

Auf Grund der CASTLEschen Befunde versuchten nämlich SHARP sowie STURGIS und ISAACS als erste durch die Verabfolgung von frischem oder bei niedriger Temperatur entfettetem und getrockneten Schweinemagen den Morbus Addison-Biermer therapeutisch zu beeinflussen. Der Magen des Schweines wurde

vorzugsweise deshalb gewählt, weil er dem menschlichen Magen im histologischen Aufbau am meisten ähnelt (MANN und FELDMAN). Die Gefahr einer Trichinoseübertragung besteht bei dieser Organotherapie nicht, denn Trichinen kommen in der Magenwand erfahrungsgemäß niemals vor. Die Ergebnisse dieses neuen Behandlungsverfahrens waren nun denen der oralen Leberzufuhr zumindest gleichwertig, oftmals übertrafen sie diese sogar (CONNER, WILKINSON, RENSHAW, SNAPPER, ROSENOW, HITZENBERGER, JAGIĆ und KLIMA, KANDEL, DECASTELLO u. v. a.). Patienten, welche auf orale Lebertherapie zunächst nicht ansprachen, waren durch Magenpulver mitunter sehr gut beeinflußbar (RENSHAW, SNAPPER und DUPREEZ, LESCHKE u. a.). Die pharmazeutische Industrie aller Länder stellte, ebenso wie bei den Leberextrakten, sehr bald unter den verschiedensten Namen, wie Ventriculin, Ventraemon, Ventrocythol usw., hochwertige Präparate her. 15—30—40 g dieser Magentrockenpulver kamen etwa der Wirksamkeit von 300—600 g Frischleber gleich. WILKINSON wies darauf hin, daß der antianämische Effekt dieser Präparate ungefähr parallel geht mit ihrer peptischen Verdauungskraft, ohne daß aber dabei ursächliche Beziehungen vorhanden sind (HENNING und STIEGER). GUTZEIT und HERMANN sowie WILKINSON zeigten ferner, daß in den Magenpulvern überhaupt kein Labferment vorhanden ist, so daß auch auf diesem Wege der Nachweis erbracht werden konnte, daß diesem Enzym bei der Entstehung der wirksamen Substanz kein Anteil zukommt.

Einige Autoren legten sich die Frage vor, ob bestimmte Abschnitte des Magens einen unterschiedlichen Effekt erkennen lassen. HENNING und H. BRUGSCH fanden Antrumpulver stärker wirksam als Kardia- und Korpuspulver. GUTZEIT und HERMANN erzielten sowohl mit Pylorus- als auch mit Funduspräparaten erhebliche Besserungen der Anämie.

Worauf beruht nun die Wirkung des Ventriculins? Auf seinem Gehalt an dem endogenen Faktor oder an fertigem Antiperniciosaprinzip? Die Veränderungen, die nach der Einnahme des Magenpulvers im Krankheitsbilde auftreten, gleichen ganz genau denen, welche die Zufuhr von Leberextrakten auszulösen vermag (Reticulocytenkrise, Abnahme der Erythrolyse, gelegentliche regeneratorische Polyglobulie usw.). Dies weist jedenfalls auf einen Effekt des Antiperniciosaprinzips hin. Man hat früher angenommen, daß nur der intrinsic factor im Ventriculin vorhanden ist und deshalb immer auch gleichzeitig Fleisch mitverabfolgt. Es stellte sich aber bald heraus, daß das Magenpulver auch für sich allein wirksam ist (ISAACS, STURGIS, HENNING und STIEGER u. a.). Ja, es war sogar möglich, durch einmalige Verabreichung großer Dosen Ventriculin eine Depotwirkung wie mit den Leberextrakten zu erzielen (KANDEL). Gegen ein Vorkommen von fertigem Antiperniciosaprinzip im Präparate schien aber die Tatsache zu sprechen, daß es nicht gelang, in der gleichen Weise wie aus der Leber auch aus dem Magen wirksame Extrakte herzustellen (MEULENGRACHT, HECHT-JOHANNSEN, LESCHKE, HENNING und STIEGER, WILKINSON und KLEIN u. a.). Dies dürfte möglicherweise aber weniger auf ein Fehlen des antianämischen Prinzips im Magenpräparat, als auf das Vorhandensein ganz anderer Extraktionsbedingungen zu beziehen sein. GÄNSSLEN sowie DONATI, MANGINELLI und TRAMONTI berichteten später über gelungene Versuche mit parenteral applizierbaren, wirksamen Magenextrakten. Jetzt wird allgemein angenommen, daß postmortal der „intrinsic factor" sofort auf den im Magen selbst vorhandenen

"extrinsic factor" einwirkt, und daß es derart zur Bildung des Antiperniciosaprinzips kommt (STURGIS und ISAACS, BURGESS und MORGAN, WILKINSON u. a.). Demnach sind also im Ventriculin sowohl der intrinsic als auch der extrinsic factor und auch das Produkt beider, das Antiperniciosaprinzip, enthalten (WILKINSON und KLEIN). SHARP, LESCHKE, BERTRAM u. a. haben auch bei nicht perniziöser Anämie Erfolge mit der Magentherapie beobachtet und führen diese noch auf andere, unbekannte Substanzen zurück. Es zeigt sich somit, daß der Wirkungsmechanismus des Ventriculins fast noch komplizierter ist als die Wirkung der Volleber. Aufklärung kann aber auch hier nur das Studium der Eigenschaften der einzelnen Faktoren bringen.

III. Physiologie des "intrinsic factor".

1. Vorkommen.

Im Speichel ist der endogene Faktor nicht vorhanden (CASTLE). Im Magensaft kommt er nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren vor. WILLIAMS und VAN DER VEER stellten seine Anwesenheit beim Rinde im Sekrete des vierten Magenteils fest, WILKINSON und KLEIN fanden ihn im Schweinemagenpreßsaft. Schafventriculin ist dagegen therapeutisch unwirksam (WILKINSON).

Widerspruchsvoll sind die Angaben über die Sekretion des CASTLEschen Faktors beim Hunde. Dies ist deshalb von wesentlicher Bedeutung, weil diese Tierspezies mit Vorliebe zu experimentellen hämatologischen Untersuchungen herangezogen wird. GUTZEIT und HERMANN gaben bekannt, daß mit Hundemagensaft in gleicher Weise wie mit dem vom normalen Menschen stammenden Sekret das Antiperniciosaprinzip aus dem Fleisch gewonnen werden kann und auch MORRIS, RICH, SCHIFF, FOULGER, SHERMAN und FELSON fanden Magensaft von Hunden und Katzen hämatopoetisch wirksam. Demgegenüber zeigten IVY, RICHTER und KIM, daß das nach derselben Methode wie das Schweinemagenpulver bereitete Hundeventriculin den Morbus Addison-Biermer nicht zu beeinflussen vermag und auch K. SINGER konnte den endogenen Faktor im Magensaft des Hundes nicht auffinden. Es sei nun an dieser Stelle bemerkt, daß auch noch einige andere Befunde darauf hinweisen, daß der Hämoglobinstoffwechsel beim Hunde anscheinend anders verläuft als beim Menschen. So fällt der MACHTsche phytopharmakologische Versuch mit gewöhnlichem Hundeserum immer so aus, wie wenn Perniciosaserum verwendet worden wäre (TSCHERKESS-GOLDSTEIN, FAHR). Hämatinämie ist oft schon beim *gesunden* Hund nachweisbar, beim anämischen Menschen aber vorwiegend nur beim Morbus Addison-Biermer (BINGOLD). FAHR macht ferner noch auf verschiedene histologische Details aufmerksam, wie auf die schon beim normalen Hund nachweisbare Erythrophagie in der Milz, die beim Menschen nur bei pathologischen Zuständen vorkommt. Alle diese Ermittlungen mahnen wohl sehr eindringlich zur Vorsicht bei der Bewertung der Ergebnisse von Tierexperimenten.

IVY, RICHTER und MEYER sowie auch STRAUSS und CASTLE prüften nun wegen der fehlenden Wirksamkeit des Hundeventriculins den therapeutischen Effekt der *Hundeleber* bei der perniziösen Anämie. Sie fanden, daß die Hundeleber zwar gleichfalls Antiperniciosaprinzip enthält, jedoch bezogen auf die Gewichtseinheit nur etwa $^1/_4$—$^1/_5$ der in der Schweinsleber durchschnittlich vorkommenden Menge. Diese Feststellungen lassen nun die Fragen auftauchen, ob nicht auch

der ermittelte mangelhafte Einfluß des Hundemagenpulvers auf Unterdosierung beruhen könnte oder ob tatsächlich der intrinsic factor beim Hunde nicht vom Magen, sondern vielleicht von anderen Abschnitten des Verdauungstraktes gebildet wird.

Die Sekretionsverhältnisse des CASTLE-Prinzips des Magensaftes beim Hunde wurden von IVY, RICHTER und KIM sowie von SINGER vor allem deshalb neuerlich studiert, weil diese Autoren nach totaler Magensekretion bei ihren Tieren keine perniziös anämischen Veränderungen beobachteten. Die Untersuchungen des Blutstatus nach vollständiger Gastrektomie lassen aber — wie eine kritische Durchsicht der Literatur ergibt — überhaupt jede Einheitlichkeit der Ergebnisse vermissen. Im Tierexperiment kommt es dabei entweder überhaupt nicht zur Blutarmut oder es entwickelt sich eine mehr oder minder hochgradige Anämie von hypochromem Charakter. Dabei lebten die magenlosen Tiere oft noch jahrelang in bestem Wohlbefinden (MANN und GRAHAM, CALCAR, IVY, MORGAN und FARREL, GUTZEIT, BENCE, SINGER u. a.). GUTZEITs anämische Hunde zeigten ferner immer Zeichen eines schweren Dünndarmkatarrhs (Gärungsstühle, Indicanurie usw.). Leberzufuhr war ohne jeden therapeutischen Effekt. BENCE wies in sehr beachtenswerten Versuchen nach, daß bei gastrektomierten *Schweinen* die Lebern dieser Tiere allmählich ihren Gehalt an Antiperniciosaprinzip einbüßen, daß aber trotzdem keine hyperchrome, megalocytäre, sondern nur eine hypochrome, mikrocytäre Anämie entsteht. Dasselbe fanden auch MEISON und IVY. Beim *Menschen* liegen dagegen einwandfreie Feststellungen über die Entwicklung eines typischen Morbus Addison-Biermer nach kompletter Magenresektion vor (MOYNIHAN, HARTMAN, BREITENBACH, DENNIG, HOCHREIN, MORAWITZ, POOLE und FOSTER, SCHEIDEL, BERGER, UNGLEY, ROWLANDS und SIMPSON, LOBENHOFFER u. a.). Das Zeitintervall zwischen der Operation und dem Auftreten der Perniciosa war aber individuell außerordentlich verschieden: 5 Monate bis 14 Jahre (UNGLEY). Da nun während einer so langen Zeitperiode die Depots des Organismus an Antiperniciosaprinzip sich schon längst erschöpft haben müssen (wie dies ja auch BENCEs Versuch darlegt), da ferner auch eine ständige, genügend große Zufuhr von das Antiperniciosaprinzip in fertigem Zustand enthaltenden Nahrungsmitteln (Leber, Niere usw.) für das anämiefreie Intervall kaum angenommen werden kann, so erfordern diese klinischen und tierexperimentellen Feststellungen eine andere, befriedigendere Erklärung. Hier gibt es nun verschiedene Möglichkeiten. Entweder genügt der Mangel des Antiperniciosaprinzips für sich allein *doch* nicht, um eine perniziöse Anämie zu verursachen, oder aber es wird der Reifungsstoff der Erythropoese nicht nur durch die Einwirkung des Magensaftes, sondern auch durch die anderer Verdauungssekrete auf die Nahrung gebildet. Vor allem sind hier die Darmsäfte in Betracht zu ziehen. Die Untersuchungen über das Problem, ob in den *Darmsekreten* ebenfalls ein „intrinsic factor" vorkommt, sind verhältnismäßig spärlich und in ihren Ergebnissen äußerst widerspruchsvoll. Dies hat seinen Grund zum Teil in den großen technischen Schwierigkeiten, die der Gewinnung reiner Darmsekrete entgegenstehen. CASTLE und seine Mitarbeiter konstruierten eine sinnreich angeordnete Sondenkombination, die es ermöglicht, den Duodenalsaft frei von jeder Beimengung von Magensaft zu erhalten. Sie fanden keinen intrinsic factor in diesem Sekrete. Dem Ventriculin analog bereitete Darmpräparate beeinflußten in Versuchen von HENNING und BRUGSCH sowie von

MEULENGRACHT den Morbus Addison-Biermer nicht. Demgegenüber konnten aber SHARP, MCKEAN und VON DER HEIDE sowie GUTZEIT mit einem derartigen Organpulver einwandfreie, therapeutisch bedingte Remissionen auslösen. Ferner weisen CHENEY und NIEMAND dem Trypsin eine aktive Rolle bei der Entstehung des Antiperniciosaprinzips zu. Verabreichung von pulverisiertem Pankreas ist aber unwirksam (WILKINSON). In letzter Zeit hat KÜHNAU größere Mengen von normalem, aber doch wohl auch mit Magensekret vermischten *Duodenalsaft* bei 4 Fällen von perniziöser Anämie peroral appliziert und mit diesem Verfahren sehr gute Heilerfolge erzielt. Den negativen Ausfall der gleichartigen Versuche von CASTLE erklärt dieser Autor durch die Instabilität des Schleimhautfaktors, welcher Umstand ihn auch veranlaßte, immer nur ganz frischen Darmsaft zu verwenden. Von Bedeutung ist es ferner, daß KÜHNAU seinen Patienten das Verdauungssekret allein, ohne vorangehende Einwirkung auf den extrinsic factor, einflößte. Nun ist aber gewöhnlicher Magensaft für sich allein peroral verabfolgt sicher therapeutisch unwirksam (CASTLE und TOWNSEND, MIDDLETON und STIEHM, UNGLEY, HARTFALL, HELMER, FOUTS, ZERFAS u. a.). Der sonst sehr beweiskräftige Versuch von COGGESHALL mit sehr großen Mengen Magensaft (12 Liter in 10 Tagen ohne jeden therapeutischen Effekt) leidet allerdings an dem Umstand, daß Hundemagensaft verwendet wurde. WILKINSON sowie FRANKE haben nun aber gezeigt, daß, wenn Magensaft gleichzeitig mit der Nahrung ohne vorherige Einwirkung im Brutschrank bei Perniciosa verabfolgt wird, ebenfalls Reticulocytenkrisen auftreten. Es vollzieht sich dann eben im Verdauungskanal des Patienten die Entstehung des Antiperniciosaprinzips. WILKINSON und KLEIN haben ferner mit dem gleichen Verfahren, mit dem seinerzeit BUCHNER die Zymase aus der Hefe gewann, aus Schweinemagen einen Preßsaft hergestellt, der schon in kleinen Mengen sehr gut therapeutisch wirkte. Ob die orale Zufuhr von endogenem Faktor allein in sehr großen Dosen auch wirksam ist, derart, daß eine Resorption des Enzyms selbst erfolgt, und sich dann erst in den Organen, welche ja stets auch den exogenen Faktor enthalten, die Synthese zum Antiperniciosaprinzip vollzieht, muß noch durch entsprechende Experimente klargestellt werden. Der mangelnde Effekt des reinen Magensaftes bei oraler Verabreichung wäre dann durch Unterdosierung zu erklären.

Alle diese Angaben zeigen wohl, daß dieser ganze schwierige und komplizierte Fragenkomplex noch nicht genügend bearbeitet worden ist und daß daher auch mangels gesicherter experimenteller Grundlagen die hämatologischen Befunde nach totaler Magenresektion noch nicht ausreichend erklärt werden können.

Doch sind gerade diese Probleme für das volle Verständnis der Pathogenese der perniziösen Anämie von überaus großer Wichtigkeit und verdienten die allergrößte Beachtung der zukünftigen Forschung.

2. Eigenschaften. Ist der „intrinsic factor" ein Inkret oder ein Ferment?

Es kann heute kein Zweifel mehr bestehen, daß der endogene Faktor des Magensaftes und das Antiperniciosaprinzip der Leberextrakte ganz verschiedenartige Substanzen sind. WILKINSON und KLEIN, die sich besonders eingehend mit der Natur des Magensaftprinzips beschäftigt haben, halten den intrinsic factor ebenso wie CASTLE, TOWNSEND und HEATH für ein *Enzym* und nennen

lieses neu entdeckte Ferment *Hämopoietin*. Eines der wichtigsten und auf-allendsten Unterscheidungsmerkmale der beiden Substanzen ist nun ihr dif-erentes Verhalten gegenüber dem Erhitzen.

Der *Leberstoff* wird durch kurz andauerndes Kochen nicht wesentlich ver-ändert. Darauf beruht ja die Möglichkeit einer Sterilisierung der Leberextrakte auf diesem Wege. Erst mehrstündige Temperatureinwirkungen über 100° zerstören ihn. Im Vakuum bei 60° können die Leberextrakte während längerer Zeitperioden zwecks Konzentrierung belassen werden, ohne ihre Wirksamkeit einzubüßen (COHN, MINOT und Mitarbeiter, WILKINSON und KLEIN). Ganz anders verhält sich das *Hämopoietin*. Es ist außerordentlich thermolabil. Durch Temperaturen von 100° während 5 Minuten, von 70—80° während $^1/_2$ Stunde oder von 45° während 3 Stunden wird es vollständig inaktiviert (CASTLE und Mitarbeiter, WILKINSON und KLEIN u. a.). Ferner ist der „intrinsic factor" sehr empfindlich gegen jede chemische Behandlung — im Gegensatz zum Antiperniciosaprinzip. Pepsin und Trypsin zerstören bei längerer Einwirkung das Hämopoietin, greifen aber das Leberprinzip nicht an (COHN, MINOT und Mitarbeiter, WILKINSON und KLEIN, BARNETT und THEBAUT, REIMANN, SINEK und FRITSCH). Bezüglich weiterer chemischer Einzelheiten sei auf das Kapitel über die Chemie des Antiperniciosaprinzips verwiesen.

WILKINSON und KLEIN haben weiters in einem sehr anschaulichen Versuch in vitro die Enzymnatur des Hämopoietins demonstriert. Sie stellten, wie schon vorhin erwähnt, aus Schweinemagen einen Preßsaft und durch Reinigung mit Alkohol aus diesem eine sehr konzentrierte Hämopoietinfraktion her. Wurde dann dieses Präparat, dem sie die Bezeichnung „P_5" gaben, kurze Zeit gekocht, so wurde es inaktiviert. Wurde diese inaktivierte Fraktion nun auf Fleisch im Brutschrank etwa 2 Stunden einwirken gelassen, so war dieses Gemisch therapeutisch unwirksam. Wurde aber Fleisch mit aktivem P_5 im Brutschrank zusammengebracht und erst *nachher* zur Zerstörung des Hämopoietins erhitzt, so war dieses Verdauungsgemisch sehr heilkräftig. Es war somit nach der Gleichung

$$\text{Exogener (Extrinsic) Faktor} \times \underset{\text{(thermolabil)}}{\text{Endogener (Intrinsic) Faktor}} = \underset{\text{(thermostabil)}}{\text{Antiperniciosaprinzip}}$$

der hitzeresistente antianämisch wirksame Stoff entstanden. Es sei hier nochmals ausdrücklich bemerkt, daß auch von Pepsin und Labferment völlig freie Preßsaftfraktionen die gleiche Reaktion ergaben. Aus diesem Experiment geht nun wohl sehr überzeugend die fermentartige Natur des endogenen Faktors hervor. REIMANN und FRITSCH glauben zwischen dem in der nativen Leber vorhandenen Antiperniciosaprinzip, das sie als Stoff A-M bezeichnen, und dem Stoff A-C, dem Reaktionsprodukt der Einwirkung des Hämopoietins auf den exogenen Faktor, gewisse Verschiedenheiten feststellen zu können. So soll das „native Antiperniciosaprinzip" besser mit Alkohol aus den Organen extrahierbar und weniger hitzeempfindlich sein als der Stoff A-C. Da aber beide Substanzen sich sonst in ihren biologischen Wirkungen völlig gleichen, sind sie wohl auch chemisch zumindest sehr nahe verwandt. Eindeutig lösbar werden diese Fragen wohl erst nach der einmal zu erwartenden Reindarstellung des Leber-Antiperniciosaprinzips werden. Vorläufig soll, um die Probleme nicht noch verwirrender zu gestalten, im folgenden an der *Hypothese* von der Einheitlichkeit des Antiperniciosaprinzips (Stoff A-M) und des Reaktionsproduktes (Stoff A-C) festgehalten werden.

Nun haben aber MORRIS, SCHIFF, FOULGER, RICH, SHERMAN und FELSON überraschenderweise gezeigt, daß normaler neutralisierter Magensaft für sich allein verabfolgt, im Gegensatz zur oralen bei der *parenteralen* Applikationsform sehr bedeutende, hämatopoetische Effekte auszulösen vermag. Allerdings müssen sehr große Mengen zugeführt werden, kleine Dosen sind beim Morbus Addison-Biermer sicher völlig unwirksam (GÄNSSLEN, CARIO und GEBHARDT). MORRIS und seine Mitarbeiter gingen bei ihren Versuchen derart vor, daß sie mehrere Liter Magensekret im Vakuum bei niedriger Temperatur bis auf wenige Kubikzentimeter einengten und dieses Konzentrat nun noch weiter durch Dialyse reinigten. Die wirksame Substanz ihres Präparates nennen sie „*Addisin*" und als eine Einheit wird die nach diesem Verfahren aus 100 ccm Magensaft gewonnene Addisinmenge bezeichnet. Nach einmaliger Verabfolgung von 30—50 Einheiten beobachteten sie nun vollkommene Remissionen bei perniziöser Anämie, mit hochgradigen und langdauernden Reticulocytenausschwemmungen.

Die Versuche von MORRIS sind von CONNER und von FOUTS, HELMER und ZERFAS im wesentlichen bestätigt worden. WILKINSON sowie FRANKE sahen allerdings keine eindeutigen Effekte vom Addisin. MORRIS, SCHIFF und Mitarbeiter halten nun das Addisin für ein *Inkret* des Magens, das in der Leber gespeichert wird und von dort je nach Bedarf zum Knochenmark gelangt. Eine derartige Auffassung kann aber nicht ohne nachdrücklichsten Widerspruch hingenommen werden. Zunächst: einen Stoff, der mit den Verdauungssäften sezerniert und der dann noch in der Leber deponiert wird, als Hormon zu bezeichnen, ist nicht angängig, wenn man nicht den üblichen Begriff des Inkrets völlig auflassen will. Dann vermag diese Anschauung auch die einwandfreie Tatsache der substantiellen Verschiedenheit des Leber- und des Magensaftprinzips nicht zu erklären. Es muß deshalb versucht werden, die Wirksamkeit der parenteralen Applikation des Magensaftes anders verständlich zu machen. WILKINSON stellt sich vor, daß der Magensaft vielleicht immer an sich bedeutungslose Spuren des Reaktionsproduktes zwischen Hämopoietin und exogenem Faktor enthält, die dann beim Eindampfen der sehr großen Mengen Magensaft durch Summation eine therapeutische Rolle entfalten könnten. GÄNSSLEN, OTTO sowie SINGER vermuten, daß bei der Injektion des Hämopoietins *im Organismus selbst* aus dem extrinsic factor der Muskulatur oder der Leber das Antiperniciosaprinzip synthetisiert werden könnte.

FOUTS, HELMER und ZERFAS konnten nun kürzlich zeigen, daß der Magensaft erst durch die Vakuumdestillation, bzw. durch Stehenlassen bei 0^0 während eines längeren Zeitraumes aktiviert wird. Verabfolgung von frischem nativen Magensaft war therapeutisch unwirksam. Diese Befunde weisen vielleicht darauf hin, daß auch im Magensekret der exogene Faktor vorhanden ist und daß erst durch die Vornahme der Konzentration Antiperniciosaprinzip entsteht. Dagegen spricht aber wieder, daß das Addisin viel längerdauernde Reticulocytenkrisen als die Leberextrakte beim Morbus Addison-Biermer hervorruft und daß auch gelegentlich toxische Begleiterscheinungen, z. B. Ikterus, beobachtet wurden. Jedenfalls ist der Mechanismus der Addisinwirkung noch nicht als völlig geklärt zu betrachten.

BENCE vertritt ebenfalls die Ansicht von einer inkretorischen Funktion des Magens. Er leugnet ferner auch überhaupt jede Bedeutung der Ernährungs-

faktoren. Seine Argumente, daß nämlich nach totaler Magenresektion der Leberstoff verschwindet und daß dem extrinsic factor deshalb keine Bedeutung zukommen könne, weil auch die *embryonale* Leber Antiperniciosaprinzip enthält, erscheinen nun durchaus nicht stichhaltig. Denn daß nach totaler Gastrektomie durch den Verlust des Hämopoietins des Magensaftes kein Antiperniciosaprinzip aus der Nahrung mehr freigemacht und daher auch nicht gespeichert werden kann, ist kaum verwunderlich. Daß der Organismus zunächst alle seine Vorräte an diesem Stoff zur Aufrechterhaltung seiner normalen Erythropoese heranzieht, erscheint gleichfalls verständlich. Die Frage ist nur, warum sich nach der Erschöpfung dieser Depots keine Perniciosa entwickelt. Wie früher schon ausgeführt, dürfte vielleicht das Darmhämopoietin, dessen Existenz allerdings noch nicht ausreichend bewiesen ist, den Bedarf an Antiperniciosaprinzip gerade noch befriedigen können. Daß bei dem innigen Stoffaustausch, der zwischen Mutter und Fetus vor sich geht, die embryonale Leber ebenfalls Antiperniciosaprinzip enthält, ist gleichfalls erklärlich und wohl kaum ein Argument gegen die Existenz des extrinsic factor. Es sei hier nur nochmals daran erinnert, daß mit der Entwicklung der Leberanlage gerade die megalocytäre Blutbildung von der normocytären abgelöst wird, was den Gedanken an ein mehr als zufälliges Zusammentreffen dieser biologischen Vorgänge auftauchen läßt.

Von Interesse ist auch das Problem, welche histologischen Elemente der Magen-Darmschleimhaut den endogenen Faktor bereiten. GIDEON ERÖS hat nun bei seinen Studien über die sog. *argentaffinen* Zellen, die im Magen-Darmtrakt, aber auch in Pankreas und Nebenniere nachweisbar sind, gerade bei der perniziösen Anämie eine ganz auffällige Atrophie dieser Zellen entdeckt. Er schreibt ihnen eine inkretorische Funktion zu und es gelang ihm durch verschiedene Eingriffe, wie beispielsweise durch Hunger, Nebennierenexstirpation usw., bei Tieren eine deutliche Vermehrung dieser Zellen zu erzwingen. Mit parenteral verabfolgten *Darmextrakten* von Tieren, deren argentaffines Zellsystem experimentell vergrößert worden war, wollen nun ERÖS und KUNÓS nicht nur bei der Bartonellenanämie der Ratte (s. S. 498), sondern auch bei der menschlichen Perniciosa Besserungen erzielt haben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß kein zureichender Grund besteht, die Ansicht von der Enzymnatur des "intrinsic factor" aufzugeben. Auch die Addisinversuche können nicht als ein wirklicher Beweis für eine inkretorische Funktion des Magens bewertet werden. Sie haben aber die Anregung zum Ausbau eines tierexperimentellen Verfahrens gegeben, dem auch eine praktisch-diagnostische Bedeutung zukommen könnte, nämlich dem Nachweis des endogenen Faktors mittels der Ratten-Reticulocyten-Reaktion.

3. Die Methoden zum Nachweis des "intrinsic factor". Die Diagnose des Morbus Addison-Biermer aus dem Magensaft.

Der Nachweis des endogenen Faktors im Magensaft erfolgte in den bisher geschilderten Versuchen ausschließlich mittels der Reticulocytenkrise beim perniziös-anämischen Menschen. Da Magensaft allein, peroral verabfolgt, unwirksam ist, so wird nach dem Vorgang von CASTLE das zu prüfende Sekret zunächst im Brutschrank zwei Stunden lang mit dem "extrinsic factor" des Fleisches zusammengebracht und dann dieses Verdauungsgemisch, das jetzt

Antiperniciosaprinzip enthalten muß, täglich etwa 2 Wochen lang einem Kranken mit der Sonde eingeflößt. Unter Benützung der S. 461 angegebenen RIDDLEschen Formel sind dann sogar bei eintretender Reticulocytenausschwemmung und bei entsprechender Dosierung direkte quantitative Angaben über das gebildete Antiperniciosaprinzip, bzw. indirekte über die Menge des Hämopoietins im Magensaft möglich. Da der endogene Faktor nach den derzeitigen Erfahrungen beim Menschen nur beim Morbus Addison-Biermer fehlt, so käme dem CASTLEschen Versuch, abgesehen von seiner Bedeutung für viele theoretisch wichtige Fragestellungen, auch ein praktisch-diagnostischer Wert zu, wenn nur seine Ausführung nicht so schwierig und umständlich wäre. Denn es steht der Klinik ja nicht immer ein unbehandelter Fall von perniziöser Anämie zur Verfügung und noch dazu ein Patient, der sich willig der mehrtägigen Einnahme des Magensaft-Fleischgemisches unterzieht. Ferner müssen auch noch, gleichfalls täglich, nicht unbeträchtliche Mengen (150—300 ccm) des zu prüfenden Magensekretes des Spenders nach Einführung einer dünnen Sonde und nach Histamininjektion aspiriert werden. Es ist wohl einleuchtend, daß ein solches Verfahren keinen Eingang in den Alltagsbetrieb finden konnte.

REIMANN und WEIL haben nun zur teilweisen Behebung dieser Schwierigkeiten den CASTLEschen Versuch derart modifiziert, daß sie anstelle des Fleisches Frischleber verwendeten. Die Volleber enthält nämlich (s. S. 521) neben dem fertigen Antiperniciosaprinzip auch noch sehr große Mengen extrinsic factor. Während nun 10—20 g Leber beim Morbus Addison-Biermer noch keine Veränderungen bewirken, entstehen nach Verabfolgung gleich großer Lebermengen, die aber vorher nur mit 20 ccm hämopoietinhaltigem Magensaft im Brutschrank verdaut worden waren, eine maximale Reticulocytenkrise. Die Autoren zeigten ferner, daß das neugebildete antianämische Produkt durch Trocknen konserviert werden konnte. Aber auch dieses Verfahren beseitigt nicht das größte Hindernis für die praktische Verwertbarkeit des CASTLEschen Versuches, nämlich die Abhängigkeit vom menschlichen Testobjekt.

In letzter Zeit hat nun K. SINGER eine relativ einfache, *tierexperimentelle* Methode zum Nachweis des intrinsic factor des Magensaftes mitgeteilt, welche diese Schwierigkeiten zu beseitigen vermag.

Wie schon früher erwähnt, haben CARIO und GEBHARDT gezeigt, daß die parenterale Zufuhr von therapeutisch beim Morbus Addison-Biermer wirksamer Leberextrakten, ebenso aber auch die Injektion von beim Menschen unwirksamen, kleinen Mengen unkonzentrierten, *normalen* Magensaftes bei der *Ratte* eine deutliche Reticulocytenausschwemmung ins Blut auszulösen imstande ist. In dieser Arbeit findet sich aber keine Angabe über die Wirkung des Magensekretes von Kranken mit perniziöser Anämie. SINGER hat sich nun die Frage gestellt, ob für diese beachtenswerte Vermehrung der Vitalgranulierten bei der Ratte nach der Injektion von *normalem* Magensaft nicht der *intrinsic factor* des Sekretes verantwortlich zu machen ist. Ein wirklich einwandfreier Beweis für diese Vermutung könnte dadurch als erbracht angesehen werden, daß eine lückenlose Parallelität zwischen dem Ausfall der Ratten-Reticulocyten-Reaktion einerseits und dem des CASTLE-Versuchs andererseits unter allen Umständen nachzuweisen wäre. Dies scheint nun tatsächlich der Fall zu sein. SINGER zeigte zunächst, daß gesunde Ratten im Gewicht von 150—200 g bei Milch-Semmelkost

auch bei täglicher Bestimmung während längerer Zeitperioden einen relativ konstant bleibenden Reticulocytenwert aufweisen. Bei Bestimmung mit der vorzüglichen, eine schnelle Orientierung erlaubenden Methode von KÄMMERER fand er in einer Zweiwochenperiode Schwankungen von 0—14‰. Nach der *einmaligen* Injektion von 3—5 ccm normalen, neutralisierten, nach Histamininjektion gewonnenen Magensaftes stellte sich nun *regelmäßig* am 3.—5. Tag eine beträchtliche Vermehrung der Vitalgranulierten auf ein Mehr- bis Vielfaches des Ausgangswertes ein. Wurde der Magensaft vor der Injektion *kurze* Zeit gekocht, so war die Ratten-Reticulocyten-Reaktion negativ. Bei 30 Fällen von echtem Morbus Addison-Biermer fand sich *niemals* eine Vermehrung der Vitalgranulierten und zwar war es dabei ganz gleichgültig, ob der Magensaft von Patienten im Vollstadium der Erkrankung oder von durch Lebertherapie auf einen normalen Blutbefund gebrachten Kranken stammte. Weitere 40 Fälle von achylischen, hypochromen (Chloranämien) oder aber von hämolytischen, hyperchromen Anämieformen von nicht „perniziösem" Charakter (hämolytischer Ikterus, isoliertes Lymphogranulom der Milz, Blutgiftanämien usw.) gaben regelmäßig eine deutlich positive Reaktion. Hunde-Magensaft allerdings bewirkte, wie schon erwähnt, überraschenderweise keine Reticulocytenvermehrung, was aber wieder mit den Ergebnissen von IVY und Mitarbeitern gut übereinstimmt.

Nach allen diesen Befunden erscheint es somit wohl berechtigt, die Ratten-Reticulocyten-Reaktion als ein geeignetes Verfahren zum Nachweis des endogenen Faktors zu bewerten. *Dadurch ist es aber möglich geworden, die Diagnose des Morbus Addison-Biermer direkt aus dem Magensaft zu stellen.*

Bei der neuerlichen Durchsicht der Literatur für diese Monographie konnte Verfasser ermitteln, daß GÄNSSLEN schon 1932 erwähnt hat, daß die Injektion von Magensaft von perniziösen Anämien keine Vermehrung der Reticulocyten bei der Ratte hervorruft Diese Mitteilung GÄNSSLENS erfolgte allerdings nur ganz kurz an wenig auffälliger Stelle (nämlich im Rahmen eines Übersichtsaufsatzes über die Lebertherapie in der „Medizinischen Welt"). Es sei darum hier zwar ausdrücklich die Priorität GÄNSSLENS an der Entdeckung dieser Tatsache festgestellt, aber betont, daß dieser Autor daraus keinen der hier mitgeteilten Schlüsse gezogen hat. Dies geht auch schon daraus hervor, daß die Ratten-Reticulocytenreaktion bei der Perniciosa meines Wissens in keiner sich mit dem CASTLEschen Versuch beschäftigenden Arbeit zitiert wird.

Die Ergebnisse SINGERS konnte PASCHKIS bestätigen, während JAGIČ noch nicht zu eindeutigen Resultaten gelangte[1].

Die Ratten-Reticulocyten-Reaktion kann auch zur quantitativen Bestimmung des Gehaltes an intrinsic factor in einem Magensaft herangezogen werden, indem jene kleinste Menge des Verdauungssekretes ermittelt wird, die bei mehreren Tieren bei einmaliger Injektion gerade noch eine deutliche Vermehrung der Vitalgranulierten bedingt. Erstaunlicherweise genügen dazu ganz geringe Quantitäten. So geben noch 0,25—0,5 ccm eines 30 Minuten nach einer Histamininjektion aspirierten normalen Magensaftes eine deutlich positive Reaktion.

Der Mechanismus der Reaktion dürfte nach den Ausführungen in dem vorangehenden Abschnitt vielleicht derart zustande kommen, daß durch das injizierte Hämopoietin im Rattenorganismus selbst sehr viel Antiperniciosaprinzip gebildet und daß dadurch eine überstürzte Reifung und Ausschwemmung von jungen Knochenmarkselementen ausgelöst wird.

[1] Wien. Ges. inn. Med., Juli **1934**.

Ebenso wie für den Nachweis des endogenen Faktors ist der CASTLEsche Grundversuch bei Einhaltung bestimmter Bedingungen auch zum Nachweis des extrinsic factor in einem Nahrungsmittel zu verwenden. Darauf soll nun im Folgenden näher eingegangen werden.

IV. Physiologie des "extrinsic factor".

1. Vorkommen, Nachweismethoden und funktionelle Bedeutung.

Der Nachweis des exogenen Faktors in einem bestimmten Nahrungsmittel erfolgt prinzipiell in der gleichen Weise wie der des endogenen, nämlich mittels des Reaktionsproduktes der beiden Faktoren — also dem Antiperniciosaprinzip. Als Testobjekt diente bisher nur der perniziös anämische Mensch. Zunächst muß aber für jeden zu prüfenden Nahrungsstoff ermittelt werden, ob er nicht schon fertiges Antiperniciosaprinzip enthält. Die darüber bekannt gewordenen Feststellungen sind am Anfang dieser Monographie angeführt. Die Anwesenheit des Antiperniciosaprinzips schließt natürlich ein Vorkommen des extrinsic factor im gleichen Nahrungsmittel durchaus nicht aus. In einem solchen Fall ist es aber unumgänglich nötig, zunächst jene Menge des Prüfungsobjektes kennen zu lernen, welche sicher keine therapeutische Wirkung mehr zu entfalten vermag. Gelingt es nun, durch Zusatz von normalem Magensaft im Brutschrankversuch in diesen an sich unwirksamen Mengen eine Anreicherung an Antiperniciosaprinzip hervorzurufen, so daß sie dann doch Reticulocytenkrisen und Besserungen des Blutbefundes auszulösen imstande sind, dann kann mit Sicherheit auf das Vorhandensein von exogenem Faktor neben dem Antiperniciosaprinzip geschlossen werden.

Auch die Ratten-Reticulocyten-Reaktion könnte zur Prüfung auf den extrinsic factor verwendet werden. Es wäre dabei der Umstand zu benützen, daß sowohl der extrinsic factor als auch das Antiperniciosaprinzip gegen kurz dauerndes Erhitzen resistent sind, im Gegensatz zu dem sehr thermolabilen Hämopoietin. Eine unerläßliche Bedingung bei dieser Methode wäre es aber, daß aus den zu untersuchenden Nahrungsprodukten injizierbare Fraktionen hergestellt werden, die den exogenen Bildungsstoff des Antiperniciosaprinzips enthalten. Läßt man nun auf eine derartige Fraktion, die allein keine positive Ratten-Reticulocyten-Reaktion gibt, zunächst das Hämopoietin in der üblichen Weise im Brutschrank einwirken, erhitzt dann durch 5—10 Minuten, um den Überschuß an intrinsic factor zu vernichten, und injiziert nun dieses Gemisch Ratten mit dem Erfolg einer positiven Reaktion, so dürfte ebenfalls die Anwesenheit von extrinsic factor in dem geprüften Extrakt angenommen werden.

Inwieweit derartige Versuche aber wirklich durchführbar sind, wird erst die zukünftige experimentelle Erfahrung zeigen können.

Die Untersuchungen über das Vorkommen des exogenen Faktors in den einzelnen Nahrungsmitteln sind in Anbetracht der Schwierigkeiten der Methodik noch sehr lückenhaft. Verwirrend wirken ferner auch die wiederholt gemachten Feststellungen, daß der extrinsic factor in manchen tierischen Organen (z. B. in der Milz, STRAUSS und CASTLE) nur inkonstant oder in sehr wechselnden Quantitäten vorhanden ist. Regelmäßig kommt er anscheinend im Muskelfleisch (CASTLE und Mitarbeiter u. v. a.) vor, mit welchem Substrat ja fast alle früher geschilderten Experimente mit dem intrinsic factor des Magensaftes

angestellt worden sind, ferner im Hühnerei (SINGER), und zwar im Eidotter, da der weiße Bestandteil des Eies wirkungslos ist (WILLS und NAISH). Von großem Interesse ist es, daß der exogene Faktor sowohl in der Volleber als auch in den therapeutisch verwendeten Leberextrakten neben dem Antiperniciosaprinzip vorhanden ist. REIMANN zeigte als erster, daß die Verdauung der Volleber mit normalem Magensaft zu einer Vermehrung des Antiperniciosaprinzips in diesem Gewebe führen dürfte, da es gelang, nach einer derartigen Vorbehandlung mit 10—20 g Leber pro die dieselben therapeutischen Erfolge zu erzielen wie sonst mit 300—600 g. Zu den gleichen Ergebnissen kamen WALDEN und CLOWES sowie neuerdings FRANKE. BARNETT und THEBAUT konnten die Versuche REIMANNs nicht bestätigen. WALDEN und CLOWES fanden ferner, daß auch die Fraktion G (COHN, MINOT und Mitarbeiter), die ja den in Amerika am meisten verwendeten Leberextrakt Nr. 343 (Lilly & Co.) entspricht, durch Behandlung mit frischem, zerkleinerten Schweinemagen auf das 3—4fache ihrer Wirkungsstärke gebracht werden kann. HELMER, FOUTS und ZERFAS gaben zunächst beim gleichen Kranken die Fraktion G in unterschwelligen Dosen, dann Magensaft allein, ohne jeden Erfolg; beide zusammen verabreicht erzielten aber einen eklatanten Effekt.

REIMANN und FRITSCH haben über das Vorkommen des extrinsic factor in den einzelnen tierischen Nahrungsmitteln auch quantitative Betrachtungen angestellt. Der Gehalt der Leber an Antiperniciosaprinzip kann nach diesen Autoren durch die Einwirkung des Hämopoietins auf das 30fache gesteigert werden. Fleisch und Hühnereier enthalten viel weniger exogenen Faktor als die Leber. Nach der Schätzung von REIMANN und FRITSCH entsprechen nach vollzogener Umwandlung des extrinsic factor in das fertige Antiperniciosaprinzip ungefähr 10—20 g Leber 400 g Muskelsubstanz. 10 Hühnereier sind sogar nur etwa 5 g verdauter Leber gleichzusetzen.

Die Möglichkeit, daß die Menge des wirksamen antianämischen Stoffes in der Leber durch die künstliche Einwirkung des Hämopoietins so außerordentlich gesteigert werden kann, wurde auch von der pharmazeutischen Industrie ausgenützt. Derartige Leberpräparate sind unter den Namen *Extralin* (Lilly & Co., USA.) und *Hepamult* (Norgine-Aussig) in den Handel gebracht worden.

Wie ist nun die Tatsache zu deuten, daß der exogene Faktor in so viel reichhaltigerem Ausmaß als das fertige Antiperniciosaprinzip im Organismus vorhanden ist?

Nach REIMANN und FRITSCH stellt der extrinsic factor zunächst einmal die „Vorstufe" des antianämischen Stoffes dar. In dieser Form erfolgt normalerweise die Zufuhr und die Versorgung des Körpers mit der blutbildenden Substanz. Unter dem Einfluß der Verdauungssekrete wird die „Vorstufe" in die „resorbierbare und verwendungsfähige" Form gebracht. Die Vorstufe ist aber nach diesen Autoren auch die „Vorrats- und Reserveform" des Antiperniciosaprinzips, da die Deponierung des antianämischen Stoffes in der Leber zum größten Teil, in der Muskulatur ausschließlich in dieser Form stattfindet. Ähnliche Vorstellungen über die Vorratsfunktion des exogenen Faktors hat schon früher SINGER geäußert, der diesen als „gebundenes Antiperniciosaprinzip" bezeichnet hat.

Nach der Annahme von REIMANN und FRITSCH erfolgt demnach die Resorption der Vorstufe aus dem Verdauungskanal *zur Gänze* als Antiperniciosaprinzip

Erst nach der Deponierung wird die Aktivform in den Depotorganen wieder zur Vorratsform rückverwandelt und dann neuerlich je nach Bedarf wieder zu fertigem Antiperniciosaprinzip umgebildet. Dies setzt demnach voraus, daß auch die Organe über „hämatopoetische" Fermente verfügen. Darüber wissen wir aber nichts Sicheres. Erwähnt sei nur die Angabe von HERRON und MCELLROY, daß nach steriler Autolyse aus der Leber gewonnene Extrakte anscheinend reicher an Antiperniciosaprinzip sind als die aus frisch verarbeiteten Organen. Dies kann aber auch dadurch erklärt werden, daß der „Bearbeitungsverlust" bei der Extraktion durch die Gewebsauflockerung entsprechend geringer ausfällt.

REIMANN und FRITSCH haben ferner auf sehr interessante Parallelen hingewiesen, die zwischen dem eben geschilderten vermutlichen Stoffwechsel des Antiperniciosaprinzips und dem der Kohlehydrate bestehen. Was dort das Glykogen, soll hier der extrinsic factor bedeuten, der darum auch als „*Hämogen*" bezeichnet wird. Dies mag die nachstehende Gegenüberstellung (modifiziert nach REIMANN und FRITSCH) verdeutlichen:

Stoffwechselvorgänge	Antiperniciosaprinzip	Kohlehydrate
Zufuhr mit der Nahrung	1. In wirksamer Form, als Antiperniciosaprinzip in Leber, Niere usf. 2. Vorwiegend aber in unwirksamer Form als extrinsic factor oder Hämogen in Leber, Fleisch, Eiern, Hefe usw.	1. Als Dextrose 2. Vorwiegend in Form pflanzlicher und tierischer Stärke (Glykogen)
Umbau im Verdauungstrakt durch spezifische Fermente	durch Hämopoietin	durch Amylase, Diastase
Resorption als verwendungsbereite „Aktivform"	als Antiperniciosaprinzip	als Dextrose
Deponierung in Leber	1. Als Hämogen 2. Als Antiperniciosaprinzip	1. Als Glykogen 2. Als Dextrose
Deponierung in Muskulatur	als Hämogen	vorwiegend als Glykogen
Bei Bedarf Umwandlung der Depots durch körpereigene Fermente in die verwendungsfähige „Aktivform"	durch Hämogenasen (?)	durch Diastase
Spontanumwandlung der Vorratsform in der Leber durch	Autolyse (?)	Autolyse

So bestechend nun auch alle diese Ähnlichkeiten auf den ersten Blick sein mögen, so ist doch im Auge zu behalten, daß manche Parallelen noch nicht genügend durch gesicherte Feststellungen gestützt erscheinen. Ob die Resorption des extrinsic factor *nur* nach Umwandlung in die „Aktivform" erfolgen kann, ist unbewiesen. Desgleichen ist auch die Annahme der Gewebshämogenasen noch rein hypothetisch. Von großem Wert für die Theorie von der Vorratsform des antianämischen Stoffes wäre ferner die Ermittlung der in den Leichenlebern von unbehandelten perniziös Anämischen vorkommenden Mengen von exogenem Faktor, die ja nach dieser Hypothese gleich Null sein müßten. Die funktionelle

Bedeutung des extrinsic factor im physiologischen und pathologischen Geschehen ist derzeit noch nicht völlig klar. Hier eröffnet sich wohl fruchtbares Neuland für die künftige Forschung.

Außer in Leber, Muskel und Eiern ist der exogene Faktor auch in der Hefe und in autolysierten Hefeextrakten konstant vorhanden (CASTLE-STRAUSS, DAVIDSON, GOODALL, UNGLEY, VAUGHAN und HUNTER, WILLS u. a.). Gerade diese Ermittlung hat nun zu der Anschauung geführt, daß der extrinsic factor mit dem Vitamin-B-Komplex in enger Beziehung steht, bzw. sogar mit einem der B-Stoffe identisch sein dürfte.

2. Die Beziehungen des "extrinsic factor" zum Vitamin-B-Komplex.

Schon COHN, MINOT und Mitarbeiter haben bei ihren ersten Versuchen zur Ermittlung der Natur des Antiperniciosaprinzips große Dosen Hefe-Cakes und wäßrige Hefeextrakte ohne jeden Effekt an Patienten mit Morbus Addison-Biermer verabreicht. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß doch bei „kryptogenetischer" perniziöser Anämie Hefe und autolysierte Hefeextrakte (Marmite, Vegex usw.) mitunter therapeutisch wirksam sind (GOODALL, DAVIDSON, UNGLEY). Diese Beobachtungen einer im Gegensatz zum Effekt der Leberzufuhr ganz unregelmäßigen Wirkung der Hefe lassen nun verschiedene Deutungen zu. Entweder kommt das fertige Antiperniciosaprinzip nur inkonstant in den Hefepräparaten vor, oder aber es sezernieren manche Kranke doch noch etwas Hämopoietin und können derart dann bei Verabreichung großer Mengen extrinsic factor genügend Antiperniciosaprinzip bilden (UNGLEY). Von besonderer Bedeutung war die Feststellung LUCY WILLS, daß die makrocytäre Tropenanämie, die der Perniciosa weitestgehend ähnelt, bei der aber keine Achylie vorhanden ist, durch Zufuhr von Hefepräparaten stets heilbar ist. Dasselbe ist manchmal auch bei der Anämie der tropischen Sprue, bei „coeliac disease" und bei der Ziegenmilchanämie der Fall (CASTLE und RHOADS, VAUGHAN und HUNTER, GYÖRGY). Die Entstehung der megalocytären Blutveränderungen bei diesen Erkrankungen wird von den genannten Autoren auf einen Mangel an extrinsic factor in der Nahrung zurückgeführt, während die Sekretion des intrinsic factor in normaler Weise erfolgen soll.

LUCY WILLS und BILIMORIA konnten die Richtigkeit der Annahme, daß der Mangel an exogenem ebenso wie der an endogenem Faktor zur „perniziösen" Blutbildung führen muß, in einem sehr beweiskräftigen Experimente demonstrieren. Sie setzten 12 junge Macacus rhesus-Affen auf eine an Vitamin A—D freie Diät, die auch nur sehr wenig Eiweiß und Salze enthielt. Der D-Stoffmangel wurde durch intensive Sonnenbestrahlung auszugleichen versucht. Die Tiere zeigten ein gestörtes Wachstum, ferner entwickelte sich bei ihnen eine hyperchrome Anämie mit deutlichen *megaloblastischen* Veränderungen im Knochenmark. Vitamin A- und C-Zufuhr in Form von Früchten und Lebertran beseitigte die Anämie nicht, wohl aber trat nach Marmite, einem an Vitamin B reichen Hefeextrakt, eine schlagartige Besserung auf. Diese Befunde weisen nun sehr deutlich auf Beziehungen des extrinsic factor zum Vitamin B-Komplex hin.

CASTLE und seine Mitarbeiter glaubten am Beginn ihrer Untersuchungen, daß der exogene Faktor ein Bestandteil des Muskelproteins sei, da von Fett, Kohlehydraten und Lipoiden befreites Fleischeiweiß diesen Stoff noch enthielt. Eine Zeit lang vermuteten sie in ihm ein Nucleoproteid. Ihre weiteren Versuche

lehrten sie, daß in gereinigtem Casein, im Weizenglutein, im Nucleoproteid aus Hühnerblutkörperchen, in tierischer und in Hefenucleinsäure kein extrinsic factor nachzuweisen ist. Dagegen war er immer in dem bei der tropischen megalocytären Anämie wirksamen Hefeextrakt vorhanden, und zwar in 20fach stärkerer Konzentration als im Muskel (STRAUSS und CASTLE). Es gelang dann ferner durch Fällung mit 80%igem Alkohol den exogenen Faktor vollkommen von den Hefeproteiden zu trennen. Damit war einwandfrei bewiesen, daß diese Substanz kein Eiweißkörper ist.

STRAUSS und CASTLE untersuchten nun die Beziehungen des extrinsic factor zum Vitamin B-Komplex.

Der Vitamin B-Komplex ist durch die Forschungen der letzten Jahre in viele Einzelkomponenten aufgelöst worden. Man unterscheidet das antineuritische Vitamin B 1, dessen Mangel die Beri-Beri-Krankheit bedingt, das antidermatitische Vitamin B 2, das nach GOLDBERGERs Untersuchungen bei der Pellagra wirksam ist; ferner die Wachstumsvitamine B 3—B 5 sowie die Faktoren Y, R, F und H. Es kann naturgemäß nicht die Aufgabe dieser Arbeit sein, über alle diese Stoffe auch nur oberflächlich zu berichten, deren tatsächliche Existenz ja oft noch nicht einmal völlig bewiesen ist. Diesbezüglich sei auf die Monographie von STEPP und KÜHNAU verwiesen. Hier sind nur die Beziehungen des exogenen Faktors zu diesen Substanzen zu erörtern.

Sicher ist, daß der extrinsic factor mit dem Vitamin B 1 *nicht* identisch ist. Dies geht schon daraus hervor, daß bei der menschlichen Beri-Beri keine Anämie auftritt (KEEFER und YANG). Ferner haben CASTLE und STRAUSS gezeigt, daß bei mehrstündigem Erhitzen der Hefeextrakte im Autoklaven unter hohem Druck der B 1-Stoff völlig zerstört wird, während der exogene Faktor unbeeinflußt bleibt. CASTLE und STRAUSS vermuteten deshalb, daß der extrinsic factor vielleicht mit dem Vitamin B 2 identisch sein könnte. WILLS und NAISH, DIEHL und KÜHNAU stellten nun aus Eiern, bzw. Hefe sehr konzentrierte und weitestgehend gereinigte Vitamin B 2-Präparate her, doch war in diesen der extrinsic factor *nicht* nachweisbar. BLOCK und REED FARQUHAR brachten Vitamin B 2-haltige Leberextrakte mit frischem Schweinemagen zusammen. Danach stieg der Gehalt der Leberextrakte an Antiperniciosaprinzip stark an, während die Vitamin B-Menge unverändert blieb. Aus alledem geht somit hervor, daß die Vorstufe des Antiperniciosaprinzips auch mit dem B 2-Stoff nicht identisch ist. Zu der gleichen Erkenntnis kommen auch MILLER und RHOADS, BOMSKOV, GUHA sowie COLLAZO und SANCHEZ-RODRIGUEZ.

Wie außerordentlich kompliziert und schwierig die hier bestehenden Verhältnisse aber zu beurteilen sind, zeigt der Umstand, daß nach den neuesten Forschungen auch der B 2-Stoff keine einheitliche Substanz darstellt.

Bei Ratten kann man, wie GOLDBERGER zeigte, durch Vitamin-B 2-freie Diät eine der menschlichen Pellagra sehr ähnliche Erkrankung, die von Wachstumshemmung begleitet ist, hervorrufen. GUHA, LEADER, SURE u. a. zerlegten nun das Vitamin B 2 in drei Einzelkomponenten, 1. in einen antidermatitischen Faktor, 2. in einen das Wachstum beeinflussenden Stoff, der nur bei Gegenwart von B 1 wirksam ist und 3. in eine antianämisch wirkende Substanz. Es gelang bei Ratten einerseits reinste Pellagra bei ungestörtem Wachstum (LEADER, SURE, SMITH) und andererseits Wachstumstillstand ohne Gewichtsabnahme und ohne irgendwelche krankhafte Erscheinungen durch Herausnahme der einzelnen

B 2-Faktoren aus einer kompletten Diät zu erzielen. Auch die bei der Rattenpellagra vorhandene Anämie ist isoliert heilbar, ohne daß die Wachstumsstörung und die dermatitischen Symptome beeinflußt werden (GUHA und MAPSON). Die Anämie der Rattenpellagra ist nach SURE, KIK, SMITH der menschlichen Perniciosa sehr ähnlich. Beim Hunde tritt die Pellagra in Form der sog. "black tongue"-Erkrankung auf, die ihren Namen den hervorstechendsten Symptomen, nämlich nekrotisierenden Entzündungen und Pigmentierungen an der Mund- und Pharynxschleimhaut, verdankt. RHOADS und MILLER konnten auch bei der Hundepellagra durch eine geeignete Diät eine makrocytäre hyperchrome Anämie erzeugen. Black-tongue-disease und Rattenpellagra sind nun durch Leberextrakte heilbar (GUHA und MAPSON, GOLDBERGER und SEBRELL). Beim Menschen wird die Pellagra ebenfalls durch Leberzufuhr günstig beeinflußt (RAMSDELL und MAGNESS, RUFFIN und SMITH, SPIES). GUHA hat nun gezeigt, daß das die Anämie bei der Rattenpellagra beseitigende Prinzip zwar auch in der Leber vorkommt, aber mit dem fertigen Antiperniciosaprinzip nicht identisch sein dürfte. Über die Beziehungen dieser Substanz zum extrinsic factor herrscht noch völlige Unklarheit.

Überblickt man die bisher vorliegenden Untersuchungen, so kann demnach nur gesagt werden, daß die Vorstufe des Antiperniciosaprinzips tatsächlich ein Stoff von vitaminartiger Beschaffenheit ist, der dem Vitamin B-Komplex zwar nahesteht, der aber nicht mit dem Vitamin B 1 und B 2 identisch ist.

In den folgenden Abschnitten soll nun noch untersucht werden, inwieweit es möglich ist, die anscheinend ätiologisch und symptomatologisch oft sehr differenten Krankheitsbilder des „kryptogenetischen" Morbus Addison-Biermer und der „symptomatischen" perniziösen Anämien auf Störungen des Entstehungs- und des Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips zurückzuführen. Leicht vorstellbar ist es, daß ein Mangel an Antiperniciosaprinzip und damit auch eine „perniziöse" Blutbildung sich dann entwickeln werden, wenn 1. der "intrinsic factor" nicht mehr sezerniert oder 2. der "extrinsic factor" nicht mit der Nahrung zugeführt wird. Ferner ist es aber auch denkbar, daß zwar Antiperniciosaprinzip in genügender Weise gebildet, jedoch 3. nur unzureichend resorbiert wird, was ebenfalls zu einem Ausfall bei der Erythropoese führen muß, oder aber, daß 4. der Reifungsstoff direkt bei seiner katalytischen Funktion bei der Knochenmarksproduktion durch Toxine behindert wird. Diese letztere theoretisch mögliche „akute" Form einer perniziösen Anämie wurde schon auf S. 502 erörtert.

V. Pathologie des "intrinsic factor".

1. Morbus Addison-Biermer.

Bei der „kryptogenetischen" perniziösen Anämie *fehlt*, wie dies jetzt zahlreiche Untersuchungen ergeben haben, der intrinsic factor im Magensaft. Durch die Leberzufuhr wird die Sekretion des Hämopoietins im allgemeinen nicht wieder in Gang gebracht; Ausnahmen kommen aber vor. CASTLE konnte ein Wiederauftreten des endogenen Faktors einwandfrei feststellen. Das gleiche scheint auch beim Falle VARADIS vorzuliegen. Auch bei den S. 508 erwähnten seltenen Beobachtungen von Kranken, bei denen es mit der Normalisierung des

Blutbildes zu einer Rückkehr der Salzsäure-Pepsinabsonderung kam, dürfte dies der Fall gewesen sein, ebenso bei den Patienten, bei denen eine *einzige* Leberkur das Krankheitsbild für immer beseitigte. In gleicher Weise ist wohl auch das Zustandekommen der Spontanremission bei dieser Erkrankung zu erklären. Solche „Selbstheilungen" können mitunter jahrzehntelang fast unverändert bestehen bleiben, ohne daß ein Rezidiv erfolgt (STRANDELL-BIRGER, NOTHMANN, ZADEK, LASSEN). Sowohl im Knochenmark als auch im Blutbild finden sich bei der Spontanremission die gleichen Veränderungen wie bei der Lebertherapie (MINOT, ZADEK, PEABODY, TEMPKA und BRAUN). Dabei ist allerdings das Reticulocytenmaximum oft relativ niedrig, so wie wenn suboptimale Dosen Antiperniciosaprinzip verwendet worden wären. Daraus ist zu schließen, daß wohl bei der Spontanremission die wieder auftretende Bildung und Abgabe des intrinsic factor oft nur in einem unternormalen Ausmaß erfolgt. Von welchen Bedingungen die Sekretion des Hämopoietins abhängig ist, wissen wir nicht. Die Tatsache, daß auch die Kost des unbehandelten perniziös Anämischen meist genügend extrinsic factor aufweist, spricht vielleicht dafür, daß die Vorstufe des Antiperniciosaprinzips nur in umgewandeltem Zustande resorbierbar ist.

Da mit dem Wiedereinsetzen einer *ausreichenden* Sekretion des Hämopoietins der Organismus seinen Bedarf an Antiperniciosaprinzip selbst zu decken vermag, so ist bei diesen gewiß nicht häufigen Fällen eine ständige Leberzufuhr nicht mehr nötig. Mittels der Ratten-Reticulocyten-Reaktion ist jetzt aber eine Kontrolle der Sekretionsverhältnisse des endogenen Faktors jederzeit ohne allzu große Schwierigkeiten durchführbar geworden.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Frage nach jenen Umständen, welche beim Morbus Addison-Biermer zu einem Sistieren der Hämopoietinproduktion führen. Hier müssen wohl die immer vorhandenen, schweren *Entzündungsprozesse* der Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes verantwortlich gemacht werden (CASTLE, DAVIDSON, GUTZEIT u. v. a.). Daß nicht jede chronische Gastro-Duodenitis eine perniziöse Blutveränderung bedingt, ist ohne weiteres verständlich; diese tritt wohl nur dann ein, wenn jene histologischen Elemente, welche den endogenen Faktor erzeugen, alteriert werden. Welchen Elementen diese Funktion zukommt, wissen wir noch nicht. Die Achylie ist an sich für das Zustandekommen der abnormen Blutbildung unmittelbar bedeutungslos. Sie ist nur ein Begleitsymptom, das ebenfalls durch die pathologischen Zerstörungsvorgänge in der Magenschleimhaut hervorgerufen wird. Die Absonderung des Hämopoietins erfolgt unabhängig von der Pepsin-Salzsäuresekretion und wird bei gastritischen Prozessen unzweifelhaft viel weniger tangiert. Achylien, auch histaminrefraktäre, werden sehr häufig beobachtet. Die perniziöse Anämie ist im Verhältnis dazu eine sehr seltene Erkrankung. Die Annahme, daß durch die abnorme Bakterienflora des Magens und des Duodenums toxisch die Hämopoietinabgabe gehemmt zu werden vermag (OTTO), entbehrt noch jedes einwandfreien Beweises.

Der intrinsic factor kann ja auch bei erhaltener Pepsin-Salzsäure-Sekretion fehlen (CASTLE, s. S. 510). Die klinischen Feststellungen über familiär gehäuftes Vorkommen des Morbus Addison-Biermer lassen aber auch an eine vererbbare primäre Schwäche des Sekretionsapparates für den endogenen Faktor denken.

Nach den hier entwickelten Vorstellungen über den Wirkungs- und Entstehungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips ist somit aber die konstitutionelle Disposition für den Morbus Addison-Birmer nicht in der Beschaffenheit des Knochenmarks (NAEGELI), sondern in der des Verdauungstraktes zu suchen. Derart erlebt die alte Lehre von MARTIUS in modifizierter Form ihre Auferstehung.

2. Die Graviditäts- und die Bothriocephalusperniciosa.

Kommt eine megalocytäre Anämie zusammen mit der Gravidität bei einer Kranken zur Beobachtung, so ist zunächst festzustellen, ob es sich um eine Schwangerschaft bei einem schon bestehenden Morbus Addison-Biermer handelt oder aber um eine symptomatische Perniciosa während einer Gravidität. In beiden Fällen ist zwar die Blutarmut durch Zufuhr von Antiperniciosaprinzip zu beseitigen; bei der symptomatischen Form ist aber, nach Beendigung der Gravidität durch Geburt oder Operation, eine Dauerbehandlung fast immer unnötig, weil die Blutbildung meist bald nachher wieder in normaler Weise erfolgt. Bemerkt sei noch, daß das einmalige Auftreten einer Graviditätsperniciosa durchaus nicht den Schluß auf ein gleiches Vorkommen bei den etwa noch erfolgenden späteren Schwangerschaften zuläßt. Die Schwangerschaftsanämie kann sich wohl wiederholen, doch ist dies auch häufig nicht der Fall (NAEGELI, WILKINSON, dort auch Lit.).

STRAUSS und CASTLE stellten bei den megalocytären Schwangerschaftsanämien gleichfalls ein Fehlen des intrinsic factor fest. Nach der Entbindung lebt die Sekretion des Hämopoietins wieder auf. Auch die Salzsäure-Pepsinabsonderung ist während der Gravidität oft verringert und wird nach der Geburt wieder normal. Möglicherweise spielt manchmal auch eine fehlerhafte, ungenügende Ernährung eine Rolle. Die hypochromen Graviditätsanämien führen STRAUSS und CASTLE auf einen Eisenmangel zurück (s. a. den folgenden Abschnitt). Während der Gravidität ist anscheinend ein viel größerer Bedarf an „blutbildenden" Stoffen vorhanden, der auch eine vermehrte Zufuhr von exogenem Faktor wünschenswert erscheinen läßt. Wahrscheinlich ist es auch, daß es hier Übergänge gibt zwischen hyper- und hypochromen Anämien, Mischformen, die bedingt sind durch einen gleichzeitigen — zwar unvollständigen, aber doch ins Gewicht fallenden — Mangel an Eisen *und* Antiperniciosaprinzip.

Auf welche Weise die Gravidität zu einer Hemmung der Hämopoietinsekretion führt, ist nicht klar ersichtlich. Die Annahme von Schwangerschaftstoxinen ist sehr naheliegend, aber unbewiesen. Hervorgehoben sei, daß IVY, RICHTER und KIM bei magenlosen Hündinnen, die schwanger wurden, nur eine *hypochrome* Anämie beobachten konnten. Dieses Versuchsergebnis wird aber durch die Erkenntnisse über die Sekretionsverhältnisse des endogenen Faktors bei dieser Tierspezies erst richtig deutbar.

Über die Absonderung des Hämopoietins bei der *Bothriocephalusperniciosa* ist meines Wissens bisher noch keine Angabe bekannt geworden. Eine derartige Untersuchung wäre aber sehr wünschenswert, da auf diese Weise vielleicht der Angriffspunkt des Bothriocephalustoxins ermittelt werden könnte. K. SINGER hat total gastrektomierte Hunde mit Bothriocephalus latus infiziert; es entwickelte sich eine leichte hyperchrome Anämie mit rotem Mark in allen Röhrenknochen, ohne daß aber mit Sicherheit eine perniziöse Blutbildung festgestellt

werden konnte. Selbst wenn aber beim Menschen ein Fehlen des intrinsic factor bei der Bandwurmanämie nachgewiesen werden könnte, so wäre damit das vereinzelte Auftreten dieser toxischen Wirkung noch nicht erklärt. In Japan, wo Bothriocephalusinfektionen überaus häufig sind, kommt fast niemals eine Wurmperniciosa zur Beobachtung (KUMAGAI und SHIMIZU); in Amerika zeigen vorwiegend nur die finnischen Einwanderer die perniziösen Symptome der Anwesenheit des Parasiten (FELIX). Dies ist wohl nur durch die Annahme einer besonderen Disposition zu erklären. Ebensowenig wie die „Toxintheorie" kann somit die „Mangeltheorie" bei der Bothriocephaluspernicios a den Konstitutionsbegriff entbehren. Die Frage ist nur, welches Organ konstitutionell minderwertig ist. Nach der Toxintheorie ist es das Knochenmark, nach der Mangeltheorie wäre es der Sekretionsapparat für das Hämopoietin.

3. Die Anämien bei den Erkrankungen des Verdauungstraktes.

Die Anämien, welche bei Erkrankungen des Verdauungstraktes zur klinischen Beobachtung gelangen, sind durch einen ganz besonderen Umstand ausgezeichnet. Der gleiche, anscheinend ätiologisch wirksame Faktor kann nämlich das eine Mal eine hyperchrome, das andere Mal wieder eine hypochrome Form der Blutarmut hervorrufen. Anämien, die andere Erkrankungen begleiten, sind nun meist durch Störungen der Blutaufbauprozesse bedingt. Derartige Störungen werden aber nicht nur durch „toxische Hemmung" der normalen Erythropoese ausgelöst, sondern auch durch einen Mangel an jenen Substanzen, welche an der Blutbereitung beteiligt sind. Und obwohl uns diese Stoffe, bzw. deren genaue Funktion, heute noch lange nicht genügend gut bekannt sind, so kann doch behauptet werden, daß sie zu einem großen Teil entweder erst im Verdauungskanal entstehen (z. B. das Antiperniciosaprinzip), oder aber, daß sie aus der Nahrung freigemacht und in eine resorptions- und verwendungsfähige „Aktiv"form gebracht werden (z. B. das Eisen). Es ist nun einleuchtend, daß die verschiedenartigsten pathologischen Prozesse, die sich im Verdauungstrakt abspielen, oft auch zu qualitativ und quantitativ veränderten Entstehungs- und Resorptionsbedingungen für diese erythropoetisch bedeutsamen Substanzen führen müssen, die dann wieder je nach dem Grad und der Art der Störung ganz differente und oft wechselnde hämatologische Zustandsbilder verursachen. So kommt es bei ätiologisch uneinheitlichen Erkrankungen, bei denen die Sekretion des intrinsic factor eingestellt wird, zu perniziös anämischen Veränderungen. Aber ein Mangel an Antiperniciosaprinzip bei der Blutbildung kann auch dadurch entstehen, daß zwar Antiperniciosaprinzip in normaler Weise gebildet, jedoch entweder gar nicht oder nur in ungenügendem Ausmaße resorbiert wird. CASTLE hat darauf hingewiesen, daß auch beim Morbus Addison-Biermer oftmals derartige erschwerte Resorptionsbedingungen bestehen. Infolge der Achylie verläßt der Speisebrei sehr rasch den Magen und eine schnelle Passage der Ingesta durch den Darmkanal ist gleichfalls sehr oft festzustellen. REIMANN, SINEK und FRITSCH haben darauf aufmerksam gemacht, daß die Resorptionserschwerung mit ein Grund dafür sein dürfte, daß bei der Therapie mit *Volleber* oft sehr große Mengen dieses Organs gegeben werden müssen, um einen deutlichen Effekt zu erzielen im Gegensatz zur parenteralen Applikationsform des Antiperniciosaprinzips.

ANNEMARIE SCHLESINGER von der Klinik JAGIĆ machte nun bei einem Patienten mit multipler Darmstenose die interessante Beobachtung, daß zwar trotz der Nachweisbarkeit von Hämopoietin im Magensaft ein typisches perniziös-anämisches Blutbild bestand, das auf Campoloninjektionen, bzw. auf Venträmonzufuhr sehr gut reagierte. Wurde der Magensaft dieser Duodenal-Stenosenperniciosa zusammen mit Fleisch an Fälle von „kryptogenetischem" Morbus Addison-Biermer verabfolgt, so traten bei diesen Kranken einwandfreie Reticulocytenkrisen auf. Diese Beobachtung ist wohl nur so zu erklären, daß bei dem Kranken mit Duodenalstenose das Antiperniciosaprinzip nur unzureichend resorbiert werden konnte und auf diese Weise ein Mangel an dem Reifungsstoff bei der Blutbereitung zustande kam. Ein ähnlicher Fall ist auch jüngst von K. PASCHKIS mitgeteilt worden[1]. Wie verwickelt die Genese der Anämien bei Erkrankungen des Magen-Darmtraktes aber ist, wird nun wieder weiter daraus ersichtlich, daß einerseits CASTLE bei einem Fall von Darmstenose-perniciosa überhaupt keinen intrinsic factor im Magensaft auffinden konnte — bei diesem Kranken bestand auch eine Achylie — andererseits wieder andere Fälle von Darmverengung entweder gar keine Anämie (SINGER und WECHSLER) oder aber eine hypochrome Form der Blutarmut aufweisen (JAGIĆ und KLIMA).

Hier verhelfen nun vielleicht Untersuchungen von SINGER und WECHSLER zu einem besseren Verständnis der Entwicklungsbedingungen der einzelnen Anämieformen. F. DONATH hat zuerst angegeben, daß bei unbehandelter *perniziöser Anämie* bei Vornahme der Galaktosebelastungsprobe nach R. BAUER niemals auch nur eine Spur des Fremdzuckers im Harn auftritt. SINGER stellte dann fest, daß auch bei anderen Anämien dieses Symptom der *„Agalaktosurie"* vorkommt. Weitere Untersuchungen von SINGER und WECHSLER, bei denen die *Galaktose im Blute gesondert neben der Dextrose* bestimmt wurde, lehrten dann, daß die komplette Agalaktosurie auf zweierlei Weise entstehen kann. Entweder ist Galaktose nach der Einnahme wie bei gesunden Personen im Blute vorhanden, aber die Nierenschwelle ist für den Fremdzucker so außerordentlich erhöht, daß keine Galaktose in den Harn gelangt; diese „nephrogene Agalaktosurie" findet sich nur bei schweren Nierenveränderungen und kommt hier nicht weiter in Betracht. Oder aber es gelangt überhaupt keine Galaktose nach der Resorption aus dem Darm-Magentrakt in den großen Kreislauf und damit auch zur Niere. Bei fehlender Galaktosämie kann es selbstverständlich auch keine Galaktosurie geben. Diese Form der vollkommen negativen Galaktoseausscheidung findet sich nun vor allem bei histaminrefraktärer Achylie mit schweren Anämien, und zwar sowohl vom Typus der Perniciosa als auch der Chloranämie. Ferner aber auch bei *Duodenalstenosen* mit oder ohne Achylie oder Anämie. Es ist nun ganz unwahrscheinlich, daß bei allen diesen Erkrankungen die Leber im Gegensatz zur Norm die ganze zugeführte Galaktosemenge sofort zu assimilieren vermag. Es dürfte hier vielmehr eine *Resorptionsstörung* für die Galaktose bestehen, derart, daß nur ein Teil der Gesamtgalaktose aus dem Darm aufgesaugt wird, der dann von der Leber mühelos und zur Gänze fixiert zu werden vermag. SINGER und WECHSLER schlagen deshalb für diesen Typus die Bezeichnung „enterogene Agalaktosurie" vor.

Das Symptom der *enterogenen Agalaktosurie* ist allerdings bei den genannten Krankheiten nicht immer — wenn auch meistens — voll ausgeprägt.

[1] Wien. Ges. inn. Med., Juli **1934**.

Die vollkommen fehlende Galaktoseausscheidung stellt vielmehr nur einen charakteristischen Grenzfall bei der Beurteilung eines quantitativ auszuwertenden Untersuchungsergebnisses dar, der es ermöglicht, die hier bestehenden Gesetzmäßigkeiten deutlich zu erfassen. Ebenso wie für die Galaktose dürften nun bei den verschiedensten Magen-Darmkrankheiten auch für die erythropoetisch wichtigen Stoffe Resorptionsstörungen vorhanden sein. Die achylische Chloranämie KAZNELSONS (essentielle hypochrome Anämie, SCHULTEN) wird so jetzt vielfach auf eine unzureichende Resorption bzw. Ausnützung des Nahrungseisens zurückgeführt (MINOT, CASTLE, REIMANN, BURGER und WITTS, HARTFALL u. v. a.). REIMANN spricht geradezu von einer Asiderose. METTIER, KELLOGG und RINEHART gaben beispielsweise derartigen Kranken zunächst eine eisenreiche Kost (Eier, Spinat, Muskelfleisch). Diese Diät hatte keinen therapeutischen Einfluß. Wurden aber diese Speisen mit Pepsin-Salzsäure vorverdaut, so wirkten sie ebenso wie die Verabfolgung von medikamentösem Eisen. DAMASHEK kam zu ähnlichen Resultaten, WINTROBE und BEEBE sahen allerdings keinen Effekt von vorverdauter Leber bei diesen Anämieformen.

Bei der Chloranämie ist nun der intrinsic factor im Magensaft — wenn auch mitunter vermindert — nachweisbar (CASTLE, STRAUSS und HEATH, SINGER u. a.). Wird die Sekretion des endogenen Faktors eingestellt oder aber im weiteren Verlauf der Erkrankung das Antiperniciosaprinzip nicht mehr genügend resorbiert, so schlägt, wie schon erwähnt, die hypochrome Eisenmangelanämie in die hyperchrome perniziöse Form der Blutarmut um (s. S. 508). Es ist nun naheliegend, ganz allgemein anzunehmen, daß die Ursache für die verschiedenen hämatologischen Zustandsbilder, welche bei ätiologisch gleichartigen Magen-Darmkrankheiten zu beobachten sind, auch zum Teil in den jeweils andersartigen Resorptionsverhältnissen für die bei der Erythropoese mitwirkenden Substanzen zu suchen ist. Dabei spielen hier offenbar neben den qualitativen vor allem die quantitativen Momente eine ganz besondere Rolle. Die Resorptionsbedingungen für die einzelnen Substanzen sind dabei bis zu einem gewissen Grade anscheinend voneinander unabhängig. So kann das eine Mal noch genügend Antiperniciosaprinzip, aber zu wenig Eisen aufgesaugt werden (achylische Chloranämie), das andere Mal ist die Resorptionsstörung nur an der für die Erythropoese ganz gleichgültigen Agalaktosurie zu erkennen. Selbstverständlich ist auch die medikamentös oder mit der Nahrung zugeführte Menge der einzelnen Faktoren von wesentlichem Einfluß. Die von SCHULTEN hervorgehobene Tatsache, daß, wenn 6 g Eisen pro die bei hypochromer Anämie nicht wirken, durch 10 g (!) Ferrum reductum doch noch eine völlige Remission erzwungen werden kann, wird derart völlig verständlich. Beim einzelnen Fall sind die jeweils vorhandenen Störungen im Blutaufbau, die somit zum Teil auf veränderten Resorptionsbedingungen beruhen, durchaus nicht eindeutig. Die typischen megalocytär-hyperchromen und normo-mikrocytär hypochromen Blutbilder stellen nur mehr oder weniger klar ausgeprägte *Grenzfälle* dar. Dazwischen gibt es zahlreiche, derzeit noch kaum erkennbare Übergänge. Diese Auffassung steht nun allerdings in bewußtem Gegensatz zu der Anschauung NAEGELIS, daß Megalocyten und Normo-(Makro-)cyten zwei vollkommen voneinander verschiedene Zelltypen darstellen. Sie ist aber die Konsequenz der Anschauung, daß die Form und Struktur der Erythrocyten nur das Produkt der Stoffwechselvorgänge bei der Blutbildung sind.

MORAWITZ hat unter der Bezeichnung „*agastrische Anämien*" jene eigenartigen Formen der Blutarmut zusammengefaßt, welche sich nach mehr oder minder vollständiger Entfernung des Magens ausbilden. Es sind dies nicht nur perniziöse, sondern öfters hypochrome Anämien, welche nun aber im Gegensatz zu den anderen farbstoffarmen Typen der Blutarmut wieder sehr gut durch alleinige Leberzufuhr zu beeinflussen sind. MORAWITZ weist deshalb ausdrücklich darauf hin, daß die für die Perniciosa kennzeichnende Änderung der Struktur der Erythrocyten demnach durchaus nicht immer an die sichtbaren Symptome der Megalocytose und Hyperchromie gebunden zu sein scheint.

BOCK hat ferner letzthin auf die sehr auffällige und häufige Makrocytose bei manchen Magencarcinomen hingewiesen, welche bei anders lokalisierten Neoplasmen fast niemals zu bemerken ist. Magencarcinome sind nun aber auch mit normocytären Anämien vergesellschaftet, ebenso aber auch mit typischer Perniciosa (MORAWITZ, JAGIĆ und SPENGLER u. v. a.). Dabei ist es oftmals kaum zu entscheiden, ob sich das Carcinom erst auf dem Boden einer „primären" chronischen Gastritis entwickelt hat (die wieder die Einstellung der Sekretion des intrinsic factor verursachte), oder aber ob die das Magencarcinom begleitende Gastritis erst sekundär die perniziöse Bluterkrankung auf dem gleichen Wege hervorruft.

Ebenso wie beim Magenkrebs kommen nun aber auch bei Pankreaserkrankungen sowohl „makrocytäre" (HOLLER und KUDELKA) als auch echte „megalocytäre" Anämien vor (CHVOSTEK, BRUGSCH, LANDAU und GLASS, FODOR und KUNOS u. a.), desgleichen bei Leberveränderungen (s. S. 468). Sowohl bei den Pankreas- als auch bei Lebererkrankungen ist nun oftmals auch der Magen-Darmtrakt in Mitleidenschaft gezogen (Achylia gastrica, Achylia pancreatica, chronische Gastroenteritis).

Inwiefern nun alle diese Makrocytosen mit einer nicht völlig ausreichenden Resorption des Antiperniciosaprinzips oder anderen erythropoetisch bedeutsamen Stoffen in Beziehung zu bringen sind, ist heute noch nicht in einfacher Weise zu erklären, doch wären vielleicht derartige Zusammenhänge in ernsthafte Erwägung zu ziehen.

Ähnliche Erwägungen stellt auch GOLDHAMER an, der für das Zustandekommen perniciosaähnlicher Blutbilder bei Lebererkrankungen Störungen der Depotfunktion dieses Organs annimmt.

Bei Sprue dürfte nach den vorliegenden spärlichen Untersuchungen eine megalocytäre Blutveränderung in gleicher Weise wie bei der Duodenalstenosenperniciosa entweder dadurch entstehen, daß der endogene Faktor nicht mehr sezerniert wird (CASTLE), oder durch Resorptionsstörung. BARNETT konnte nämlich bei einem Fall von Sprue mit perniziösem Blutbild das Hämopoietin im Magensaft nachweisen, ein Analogon zum SCHLESINGERschen Fall von Duodenalstenosenperniciosa.

Von großem Interesse sind ferner 3 Fälle von FAIRLEY und KILNER, welche die Symptome einer Sprue mit perniziösem Blutbild darboten, bei denen aber die Röntgenuntersuchung eine nach einer Magenoperation entstandene Jejunum-Colonfistel aufzeigte. Die Blutveränderungen konnten durch neuerliche Operation beseitigt werden. Auch nach Gastroenteranastomose (CAMPBELL und CONYBEAR, WILCOX u. a.), nach Dünndarmresektionen (GLATZEL, HAUGARTNER, SICK, STRANDELL u. a.) usw. kommt gelegentlich eine perniziöse Anämie vor.

Es würde hier zu weit führen, alle einschlägigen Einzelbeobachtungen zusammenzustellen. Diesbezüglich sei auf die Arbeiten von JAGIĆ und KLIMA, WILKINSON sowie von GUTZEIT verwiesen. Es genügt, ganz allgemein die Entstehungsmöglichkeiten einer Perniciosa bei den ätiologisch differentesten Magendarmerkrankungen hervorzuheben. Aufgabe der künftigen Forschung muß es jetzt aber sein, solche Fälle nicht mehr nur zu registrieren, sondern auch den Versuch zu unternehmen, sie mittels der schon zur Verfügung stehenden Methoden (Nachweis der Sekretion des endogenen Faktors des Magensaftes, Nachweis der Resorptionsstörung usw.) eingehender zu analysieren.

4. Polyglobulie. Wirkung der Splenektomie bei der perniziösen Anämie.

Einige Autoren haben die Auffassung vertreten, daß die Polycythaemia vera, deren Entstehungsmechanismus ja noch ganz unklar ist, vielleicht auf eine andauernde, allzusehr verstärkte Mitwirkung des Antiperniciosaprinzips bei der Erythropoese zurückzuführen sei (HITZENBERGER, TUCHFELDT, PATTON, ALLERDYCE und MCKEOWN, MORRIS, SCHIFF, RICH, FOULGER und FELSON). Es wird dabei jetzt meistens angenommen, daß bei dieser Erkrankung eine vermehrte Absonderung des Hämopoietins stattfindet, die wieder eine Überproduktion an funktionsfähigem Antiperniciosaprinzip zur Folge haben soll. HITZENBERGER, PATTON, ALLERDYCE und MCKEOWN u. a. haben auf die bei der Polycythämie oft vorhandene Hyperacidität hingewiesen. TUCHFELDT fand ferner ebenso wie schon vor ihm SCHMILINSKI, FRIEDEMANN, BING u. a. (zit. nach TUCHFELDT, s. auch BOYD) häufig übernormale Erythrocytenzahlen bei Ulcus duodeni. Von Interesse ist hier eine Beobachtung von K. SINGER, der bei einem Fall von konstanter hochgradiger Polyglobulie (8 Mill. Erythrocyten), bei dem ein Ulcus ventriculi bestand, nach der Magenresektion ein völliges und endgültiges Verschwinden der erhöhten Erythrocytenwerte feststellen konnte. PATTON, ALLERDYCE und MCKEOWN legen ferner besonderen Wert auf die Ermittlung, daß sich der pathologische Cholesterinstoffwechsel sogar bezüglich aller Einzelheiten beim Morbus Vaquez gerade entgegengesetzt verhält wie beim Morbus Addison-Biermer. Weiter wird auch die regeneratorische Erythrocytose, die bei der Perniciosa nach Lebertherapie gelegentlich auftritt, als Stütze dieser Anschauung herangezogen.

Demgegenüber muß betont werden, daß die Regenerationserythrocytose auch bei fortgesetzter Zufuhr von Antiperniciosaprinzip nicht aufrecht erhalten werden kann, sondern daß vielmehr nach einiger Zeit immer eine Rückkehr zu normalen Werten erfolgt (MINOT). Das Zusammentreffen von Polyglobulie und Hyperacidität läßt keinen stichhaltigen Schluß auf eine gleichsinnige Steigerung der Absonderung des Hämopoietins zu. Denn es gibt zweifellos auch Fälle von Polycythämie mit histaminrefraktärer Achylie (SCHUR, RISAK u. a.). Die Sekretion des endogenen Faktors kann ja auch, wie schon früher angeführt wurde, völlig unabhängig von der Absonderung der anderen Magensaftfermente erfolgen. Ein wirklich einwandfreier Beweis für eine Mitwirkung des Antiperniciosaprinzips bei der Pathogenese der Polycythämie liegt somit bisher nicht vor. Nur wenn es gelingen würde, eindeutig konstante Zusammenhänge zwischen quantitativ vermehrter Hämopoietinsekretion und Polyglobulie aufzudecken, wäre eine tatsächliche Grundlage für diese jetzt noch rein

hypothetische Anschauung gewonnen. Hier könnte vielleicht ebenfalls eine Untersuchung mittels der Ratten-Reticulocyten-Reaktion Klarheit schaffen.

Erwähnt sei noch eine Angabe von STEPHAN, daß symptomatische Erythrocytosen paradoxerweise durch Leberzufuhr beseitigt werden können. Auch MOLL berichtet über Normalisierung des Blutbefundes bei den symptomatischen Polyglobulien bei Asthma bronchiale durch Volleber und Leberextrakte. Bei Polycythaemia vera wirkt Lebertherapie jedenfalls nicht (SINGER).

Im Anschluß an das Polyglobulieproblem sei auch noch ganz kurz die Frage aufgeworfen, auf welche Weise die mitunter zweifellos günstige Wirkung der *Splenektomie* beim Morbus Addison-Biermer (EPPINGER, DECASTELLO u. v. a.) mit der neuen Lehre vom Entstehungs- und Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips in Zusammenhang zu bringen ist. Die bis jetzt geäußerten Theorien von einer Drosselung der Blutzerstörung oder einer Enthemmung des Knochenmarks durch die Milzexstirpation (s. hier vor allem die Monographien von EPPINGER und von LAUDA) können mit den neuen Tatsachen nur schwer in Einklang gebracht werden. Ebensowenig ist die Ansicht befriedigend, daß durch die Splenektomie das „Perniciosatoxin" inaktiviert wird (PASCHKIS). Die Wirkung der Splenektomie ist bei den einzelnen Fällen von perniziöser Anämie ganz verschiedenartig. Vielfache Beobachtungen lassen erkennen, daß das eine Mal gar kein, das andere Mal nur ein vorübergehender Effekt zu verzeichnen ist, daß aber mitunter auch jahrzehntelang anhaltende Remissionen nach der Operation vorkommen (DECASTELLO, NARBESHUBER, SPENGLER, PASCHKIS u. a.). Dies legt die Vermutung nahe, daß die Milzexstirpation vielleicht zu einem fallweisen Wiederauftreten der Absonderung des intrinsic factor führen könnte. Ein Einfluß der Milz auf die Magensekretion ist nun früher schon öfters behauptet worden, hat aber allerdings dann einer Kritik nicht standgehalten (s. LAUDA).

Einige Beobachtungen scheinen ferner wieder zu zeigen, daß rezidivierende perniziöse Anämien, bei denen die Milz schon früher einmal entfernt worden war, im allgemeinen viel rascher und besser auf die Zufuhr von Antiperniciosaprinzip reagieren, als dies sonst dem Durchschnitt entspricht (HÖGLER und FALTA, SPENGLER, PASCHKIS).

VI. Pathologie des "extrinsic factor".

Die Ziegenmilchanämie des Säuglings und die Bedeutung der experimentellen Ziegenmilchanämie der Ratte als Test für das Antiperniciosaprinzip.

Die Möglichkeit, daß die Entstehung mancher megalocytärer Tropenanämien nur durch eine mangelhafte Zufuhr des exogenen Faktors mit der Nahrung verursacht sein könnte, wurde schon besprochen (s. S. 523). In unseren Breiten dürfte aber die durchschnittliche Kost immer die Vorstufe des Antiperniciosaprinzips in ausreichendem Maße enthalten. GYÖRGY hat nun als erster darauf hingewiesen, daß vielleicht die in pädiatrischen Kreisen vielumstrittene *Ziegenmilchanämie* auf einem Mangel an extrinsic factor beruhen könnte. Diese Säuglingserkrankung weist ein mit dem Morbus Addison-Biermer in vielen Zügen übereinstimmendes Bild auf und ist auch durch Leber sowie durch Hefe heilbar (GYÖRGY). Die Tatsache, daß die Ziegenmilch viel Vitamin B_2 enthält (BOMSKOV),

spricht nicht gegen die GYÖRGYsche Auffassung, sondern nur ebenfalls für die Ansicht, daß der exogene Faktor nicht mit dem B_2-Stoff identisch ist.

ROMINGER, MEYER und BOMSKOV zeigten nun in letzter Zeit, daß Ziegenmilchverabfolgung bei gesunden oder durch Ernährungsstörungen anämisierten Säuglingen nicht zur Entstehung einer Anämie, bzw. zur Verschlechterung einer schon bestehenden Blutarmut führt, wenn nur die sonstige Ernährung in ausreichender und richtiger Weise durchgeführt wird.

Werden aber ganz junge Ratten (im Alter von 4 Wochen) ausschließlich mit Ziegenmilch gefüttert, so entwickelt sich bei diesen Tieren eine *hyperchrome* Anämie. Kuhmilchernährung ruft dagegen nur eine hypochrome Form der Blutarmut hervor. Die Ziegenmilchanämie ist nur durch Leber und Leberextrakte, die Kuhmilchanämie nur durch Eisen beeinflußbar. Die Ziegenmilchanämie der Ratte weist nun aber nach ROMINGER, BOMSKOV und CZERLINSKY eine auffallend hohe Reticulocytose (bis 75%!) auf. Zufuhr von Leberextrakt führt nur zu einer Besserung der Erythrocytenzahlen. Der Hämoglobingehalt steigt erst dann an, wenn auch Eisen mitverabfolgt wird. Da Eisen allein, ebenso aber auch Kupfer, unwirksam ist, wird angenommen, daß diese Rattenanämie durch einen Mangel an extrinsic factor in der Ziegenmilch ausgelöst wird. ROMINGER und BOMSKOV haben es unternommen, mittels dieser experimentellen Anämie eine biologische Eichung der Leberextrakte auszuführen. Als eine Einheit wird diejenige Menge Extrakt bezeichnet, welche, täglich während 20 Tagen verabfolgt, die Erythrocytenwerte auf der gleichen Höhe erhält, wie vor dem Beginn der reinen Ziegenmilchfütterung. Ein Versuch wird nur dann als positiv bewertet, wenn von 6 Tieren mindestens bei 4 die Anämieentwicklung verhütet wird. Hierzu ist zu bemerken, daß die Ziegenmilchanämie der Ratte sich anscheinend doch sehr weitgehend von der menschlichen perniziösen Anämie unterscheidet. Darauf weist vor allem die starke Reticulocytose hin. Ob der bei dieser Rattenkrankheit wirksame Stoff mit dem Antiperniciosaprinzip identisch ist, wird erst noch durch klinische Untersuchungen beim Morbus Addison-Biermer festzustellen sein.

Überblicken wir an dieser Stelle die zahlreichen bisher dargelegten neuen Forschungsergebnisse, so kann wohl gesagt werden, daß viele, schon lange bekannte Tatsachen jetzt in einem ganz ungeahnten Lichte erscheinen. Ungeachtet dieser großen Fortschritte sind wir aber dennoch von einem vollen Verständnis der Gesamtheit des perniziösen Krankheitsgeschehens noch weit entfernt. Dies bringt sehr eindringlich das Problem der Beziehungen des Antiperniciosaprinzips zum Zentralnervensystem zum Bewußtsein.

E. Nervensystem und Antiperniciosaprinzip.

Die megalocytäre Umwandlung der Erythropoese ist oftmals — wenn auch durchaus nicht regelmäßig — mit krankhaften Störungen des Zentralnervensystems vergesellschaftet. Das Wesen dieser pathologischen Prozesse, die jetzt unter der Bezeichnung *„funikuläre Myelose"* zusammengefaßt werden, besteht im Auftreten von Degenerationsherden in der weißen Substanz des Rückenmarkes. Es kommt dabei zu einem Zerfall der Markscheiden und später auch der Achsenzylinder der verschiedenen Nervenbahnen. Das Gliagewebe bleibt meistens vollständig intakt.

Für die richtige Beurteilung des Zusammenhanges dieser Veränderungen mit einem Mangel an Antiperniciosaprinzip sind nun die folgenden klinischen Feststellungen von Bedeutung.

Die Entwicklung der nervösen Symptome erfolgt anscheinend ganz unabhängig von dem Grad der hämatologischen Abweichung von der Norm. Dies geht zunächst einmal schon daraus hervor, daß nicht jede schwere perniziöse Anämie auch immer die Zeichen einer funikulären Myelose aufweist. Die Entscheidung, ob ein Kranker mit Morbus Addison-Biermer ganz frei von Myelopathiesymptomen ist oder nicht, hängt allerdings, wie MEULENGRACHT betont, einigermaßen vom Eifer des untersuchenden Neurologen ab. Sehr eifrige Nervenärzte finden immer Nervenstörungen, wenn auch oft nur in sehr undeutlicher Ausprägung.

Unbezweifelbar ist weiterhin aber auch die Tatsache, daß schwerste funikuläre Myelosen ohne jede besondere Anämie einhergehen können; diese tritt oft erst viele Jahre später auf (NONNE, MACBRIDE und CARMICHAEL, SUZMAN und UNGLEY, BREMER u. a.). So beobachtete z. B. NORBURG einen Fall von Spinalerkrankung, bei dem sich erst nach $1^1/_2$ Jahrzehnten eine Perniciosa entwickelte. TRÖMNER hat darauf aufmerksam gemacht, daß sich dennoch bei derartigen Kranken bei genauerer Untersuchung zumindest im Knochenmark nach dem Tode die charakteristischen Anzeichen des Morbus Addison-Biermer nachweisen lassen. BREMER fand unter 95 Patienten mit funikulärer Myelose 23 ohne auffällige Blutarmut; der größte Teil dieser letzteren stand jedoch vorwiegend auf neurologischen und nicht auf internen Stationen in Beobachtung. BREMER weist darauf hin, daß durch diese leicht erklärliche Verteilung der Fälle vielfach falsche Vorstellungen über die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Nerven- und Blutsymptomen bei den einzelnen Fachvertretern ausgelöst werden.

Funikuläre Myelosen kommen nicht nur bei der kryptogenetischen, sondern in gleicher Weise auch bei den symptomatischen Formen der perniziösen Anämie vor (Literatur: NAEGELI, BREMER). Auch bei der Bandwurmanämie des Huhnes sind Rückenmarksdegenerationen beschrieben worden (MCGOWAN).

In letzter Zeit mehren sich ferner die Mitteilungen, daß funikuläre Myelosen *ohne* jede Anämie auch in Begleitung jener, schon erörterter verschiedenartiger Magen-Darmerkrankungen vorhanden sein können, die sonst auch wieder gelegentlich mit hypo- oder hyperchromer Blutarmut vergesellschaftet sind. So hat, um einige Beispiele zu erwähnen, SALUS über funikuläre Myelose bei nicht anämischen Patienten mit Duodenalstenosen, mit Gastroenteranostomose und nach Magenresektion, KUNOS über gleichartige Nervenstörungen bei Magencarcinomen berichtet. Bei allen diesen Kranken bestand jedoch eine histaminrefraktäre Achylie. Auch bei achylischer *Chloranämie* kommt, wenn auch sehr selten, eine funikuläre Myelose vor, die dann durch Eisentherapie (ebenso wie die hypochrome Anämie selbst) zu beseitigen ist (AUERSPERG). SARGENT und HARRIS sahen ebenfalls bei nicht anämischer funikulärer Myelose Besserungen bei Verabreichung großer Eisendosen.

Symptomatologisch von den „perniciösen" Nervenstörungen nicht zu unterscheiden sind ferner auch die Rückenmarksveränderungen, die mitunter bei *Avitaminosen* auftreten, so bei Beri-Beri (DÜRCK), Pellagra (PENTSCHEW), Skorbut (NONNE) usw. (Literatur s. BREMER). GILDEA, KATTWINKEL und

CASTLE gelang es durch Vitamin-B-freie Kost bei Hunden schwerste Nervenläsionen zu erzeugen, die der menschlichen funikulären Myelose sehr ähnlich waren. Die Tiere wurden dabei nicht anämisch.

Alle diese Angaben zeigen nun wohl einerseits eindringlich, daß keinerlei unmittelbare Abhängigkeit zwischen den pathologischen Veränderungen der Erythropoese und denen des Nervensystems vorhanden sein dürfte. Andererseits ist aber das Zusammentreffen von megalocytärer Blutbildung und funikulärer Myelose doch ein relativ so häufiges Vorkommnis, daß sich der Gedanke immer wieder aufdrängt, ob nicht auch diese Nervenstörungen durch einen Mangel an Antiperniciosaprinzip bedingt sein könnten. Dazu kommt noch, daß wir heute sicher wissen, daß auch die funikuläre Myelose bei der perniziösen Anämie durch Zufuhr von Leber, Leberextrakten oder Magenpulver bei entsprechender Dosierung therapeutisch *beeinflußbar* ist.

Es ist in dieser vorwiegend theoretischen Fragen gewidmeten Monographie unmöglich, die zahlreichen klinischen Arbeiten, die sich mit dem therapeutischen Effekt der hämatologisch wirksamen Organotherapie bei der funikulären Myelose beschäftigen, eingehender zu würdigen. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß in den ersten Jahren der Lebertherapie viele Autoren mit Volleber keine deutliche Beeinflussung beobachteten (LINDBOM, STURR, TILLGREN, MILLS, SCHULTEN, SEYDERHELM, KRAUSE, CURSCHMANN u. v. a.). Oftmals besserte sich der Blutbefund, während sich das Nervenleiden verschlechterte (KRAUSE, CURSCHMANN, BAATZ, LOMBARDI u. v. a.). Andere Forscher sahen aber doch wieder auch Besserungen der Myelose (LOTTIG, SCHILLING, UNGLEY und SUZMAN, SMITHBURN und ZERFAS, WOLFF, BREMER u. v. a.). Allmählich drang die Anschauung durch, daß zur Beeinflussung der Nervensymptome viel größere Dosen und eine viel länger dauernde Zufuhr von Leber notwendig ist, als zur Beseitigung der Anämie. Mit der Einführung der Leberinjektionen und der Magenpulver in die Behandlung der funikulären Myelosen änderte sich dann auch die pessimistische Einstellung vieler Kliniker. GÄNSSLEN, HOLLOS, UNGLEY u. v. a. sahen vom Campolon sehr gute Effekte und vielfach wird besonders eine die Leberbehandlung weit übertreffende Wirkung der Magentherapie festgestellt. (KLIMA, MEULENGRACHT, GUTTMANN, SIMOLA, BREMER, MURPHY u. a.). MORAWITZ, MEULENGRACHT u. a. führen jetzt die früheren schlechten Erfahrungen vorwiegend auf Unterdosierung zurück und empfehlen, auch bei jeder Perniciosa ohne deutliche funikuläre Myelose zur Verhütung der Entstehung von Nervensymptomen immer große Mengen wirksamer Substanz zu verabfolgen. Ist nun diese unterschiedliche therapeutische Beeinflussung der Blut- und der Nervenstörungen nur auf rein quantitative Momente zurückzuführen?

Das Problem der Pathogenese der funikulären Myelose ist noch sehr unklar. Die Vertreter der Toxintheorie nehmen meistens ein spezielles Neurotoxin an und versuchen derart, in einfacher Weise die Dissoziation im Auftreten der Anämie und der funikulären Myelose zu erklären. SALUS fand bei seinen vorhin erwähnten Fällen von funikulärer Myelose ohne Anämie im Liquor eine Bactericidie gegen Bacterium coli. Die Permeabilität der Meningen scheint oftmals bei funikulärer Myelose erniedrigt zu sein (DEUSCH). Sie soll unter Leberbehandlung wieder normal werden (BREMER).

BREMER hat nun die sehr interessante Theorie aufgestellt, daß die funikuläre Myelose auf eine Funktionsstörung der feinsten Endgefäße, die das Nervensystem versorgen, also der *Capillaren,* zurückzuführen sei. Daß Capillarschädigungen bei der perniziösen Anämie vorkommen, ist bekannt. Die eigenartigen Ödeme bei dieser Erkrankung werden auf eine erhöhte Capillardurchlässigkeit bezogen (MEULENGRACHT, IVERSEN und NAKAZAWA). JÜRGENSEN hat dann in eigens darauf gerichteten capillarmikroskopischen Untersuchungen ermittelt, daß auch das Bild der Hautcapillaren beim Morbus Addison-Biermer pathologisch verändert ist. Die feinen Haargefäße sind im Gesichtsfeld nur sehr spärlich zu sehen. Sie sind nicht differenziert, maximal verengt, die Strömung ist durchwegs beschleunigt. Das Auffinden der Capillaren ist durch die Verschwommenheit des graugelblichen Untergrundes oft außerordentlich erschwert. Dieses Bild unterscheidet sich nach JÜRGENSEN-BREMER sehr auffallend von den Capillarveränderungen, wie sie bei sekundären Anämien ebenfalls bestehen. Auch Frühfälle von funikulären Myelosen ohne besondere Anämien zeigten diese charakteristischen Gefäßstörungen. Im schlecht vascularisierten Nervensystem sollen nun infolge dieser Capillarschädigung und der dadurch bedingten unzureichenden Durchblutung bei der Perniciosa diejenigen degenerativen Prozesse ausgelöst werden, die sich klinisch dann als Strangerkrankung manifestieren. Durch die Leberzufuhr werden auch die Capillarveränderungen rückgängig gemacht. GÄNSSLEN sowie auch JÜRGENSEN beobachteten nach Campoloninjektion eine gewaltige Zunahme der Arbeitscapillaren. Somit wäre der Lebereffekt bei der funikulären Myelose durch eine Besserung der Capillarschädigung bedingt, durch eine Art peripherster Hyperämie, die einen günstigen reparativen Einfluß auf den Krankheitsherd ausüben soll, falls dieser überhaupt noch rückbildungsfähig ist. In der gleichen Art wären die Erfolge der Lebertherapie, die GOODALL und SLATER bei der multiplen Sklerose gesehen haben wollen, zu erklären.

Durch die Capillarwirkung, welche die Leberverabfolgung hervorruft, werden auch noch andere Beobachtungen deutbar. So führt GÄNSSLEN die jedem Kliniker geläufige Tatsache, daß perniziös anämische Kranke schon kurze Zeit nach der Verabfolgung von Antiperniciosaprinzip eine rosige Hautfarbe bekommen, welcher aber noch keineswegs eine Besserung des Blutbildes entspricht, auch auf diesen Umstand zurück. Das gleiche sieht man aber auch nach Eisenverabreichung bei Eisenmangelanämie. Daraus ist zu schließen, daß auch die Eisentherapie eine Capillarwirkung ausüben kann und derart werden wieder vielleicht die vorhin erwähnten gelegentlichen Erfolge der Eisentherapie bei manchen funikulären Myelosen verständlich. Bezüglich weiterer Einzelheiten, welche die sehr bestechende Hypothese von BREMER zu stützen scheinen, sei nochmals auf die Monographie dieses Autors verwiesen.

Andere Forscher wieder meinen, daß das Leberprinzip ebenso wie für den normalen Ablauf der Erythropoese auch für den normalen Aufbau der Nervensubstanz unbedingt notwendig sei.

Alle diese Anschauungen führen somit, wenn auch in ganz verschiedener Weise, die Nervensymptome ebenso wie die megalocytäre Blutbildung auf einen Mangel an Antiperniciosaprinzip zurück. Diese Annahme vermag aber das Vorkommen nicht anämischer funikulärer Myelosen doch nicht ganz befriedigend zu erklären. Von großem Werte wären hier Untersuchungen über die Sekretion

des intrinsic factor bei derartigen Fällen, welche jetzt mit Hilfe der Ratten-Reticulocyten-Reaktion leicht ausführbar wären, da sich derart vielleicht verschiedenartige Entstehungsmechanismen der Nervenstörungen feststellen ließen [1]. Einige andere Befunde weisen nämlich auf die Möglichkeit hin, daß das „anti-anämische" und das „antimyelitische" Prinzip nicht miteinander identisch sein dürften.

UNGLEY und SUZMAN haben gezeigt, daß Kalbshirndiät, bei perniziöser Anämie verabfolgt, ebenfalls Reticulocytenkrisen und Besserungen des Blutbefundes hervorzurufen vermag. Allerdings enthält die Hirnsubstanz pro Gewichtseinheit — verglichen mit der Leber — nur etwa ein Drittel der Menge an Antiperniciosaprinzip. Wurde nun Gehirn an Patienten mit funikulärer Myelose und perniziöser Anämie verabreicht, so bildeten sich die nervösen Störungen in viel größerem Ausmaße zurück, als bei der Verabfolgung entsprechender Leberdosen. Gleichzeitig verschlechterte sich aber der Blutbefund. Diese Diskrepanz der Erfolge der Leber- und Gehirndiät bei der Behandlung der Anämie und der funikulären Myelose spricht nun — nach UNGLEY — für das Vorhandensein zwei verschiedener Substanzen. UNGLEY macht ferner darauf aufmerksam, daß auch die parenteral applizierbaren Leberextrakte je nach ihrer Herstellungsweise bei gleichartiger hämatopoetischer Wirkungsstärke anscheinend einen ganz differenten Effekt auf die nervösen Veränderungen erkennen lassen. Extrakte, die nach dem GÄNSSLEN-Verfahren durch Auspressen unter hohem Druck aus der Leber gewonnen werden, sollen bei funikulärer Myelose erfolgreicher sein als Präparate, die nur die Fraktion G nach COHN und MINOT enthalten. Die Fraktion G wird aus der zerkleinerten Leber durch Entfernung von Ballaststoffen hergestellt. Die klinisch zu beobachtende, im Vergleich mit der Leberzufuhr wesentlich bessere Wirkung der Magenpulver, ebenso die Ermittlung der konstant vorhandenen Achylie bei den nicht anämischen funikulären Rückenmarksveränderungen weisen vielleicht darauf hin, daß die antimyelitische Substanz gleichfalls im Verdauungstrakt entsteht.

Betont sei aber, daß alle diese Erwägungen noch sehr hypothetisch sind. Die hier aufgeworfene Frage, ob überhaupt ein spezielles antimyelitisches Prinzip existiert, ist derzeit noch nicht als gelöst zu betrachten. Vielleicht ermöglicht es die zukünftige Forschung auf dem Wege der chemischen Reindarstellung des Antiperniciosaprinzips, zu einer Differenzierung der antianämisch und der antimyelitisch wirksamen Substanzen der Leberextrakte zu gelangen.

F. Zur Chemie des Antiperniciosaprinzips und des „intrinsic factor".

Versuche zur *Reindarstellung* einer biologisch aktiven Substanz sind nur dann möglich, wenn ein geeignetes Testobjekt zur Verfügung steht. Als Test für das Vorhandensein von Antiperniciosaprinzip diente bisher fast nur die Reticulocytenkrise und die ihr folgende Besserung des Blutbefundes bei Verabfolgung von Extrakten an einen perniziös anämischen Kranken.

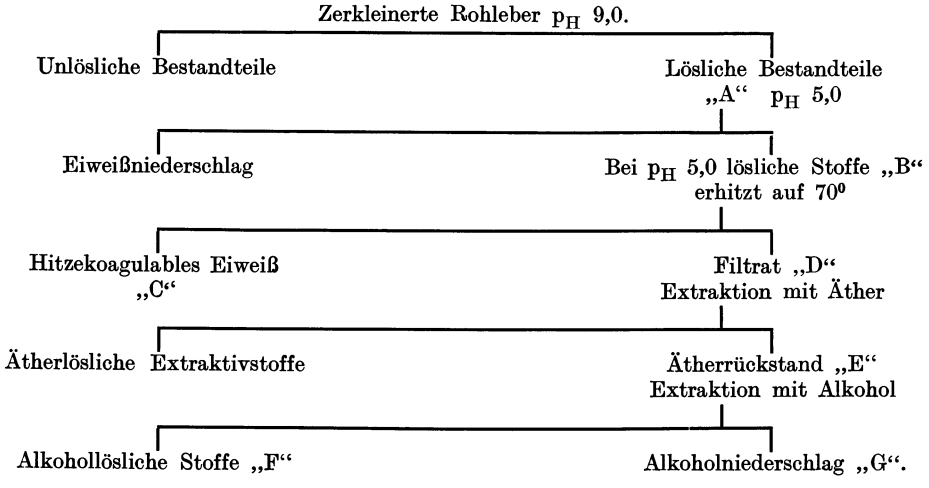
[1] *Anmerkung bei der Korrektur:* Vereinzelte derartige Untersuchungen liegen jetzt schon vor; so haben SALUS und REIMANN jüngst mitgeteilt (Klin. Wschr. **1934**, Nr 27), daß bei Fällen von funikulärer Myelose ohne Anämie der intrinsic factor im Magensaft nachweisbar ist. Bei einer Beobachtung UNGLEYS von typischer Spinalerkrankung mit einem Blutbefund von Hb. 94%, R.B.K. 4,55 Mill. erhielt SINGER eine positive Ratten-Reticulocyten-Reaktion.

COHN, MINOT, FULTON, ULRICHS, SARGENT, WEARE und MURPHY stellten bei ihren Experimenten zunächst aus fein zerkleinerter roher Leber einen Brei her, der zur Verhinderung der Autolyse auf p_H 9,0 gebracht und dann filtriert wurde. Im Filterrückstand bleiben das Bindegewebe, das Fett und die wasserunlöslichen Eiweißkörper zurück. Das Filtrat wird nun bis p_H 5,0 angesäuert, wodurch die dem Casein ähnlichen Leberproteine ausgefällt werden (Fraktion A). Die von dem Eiweißniederschlag abfiltrierte Lösung (Fraktion B) wurde auf 70° erwärmt, wodurch weitere Eiweißstoffe ausfielen (Fraktion C). Das nun resultierende Filtrat (Fraktion D) wurde dann im Vakuum bei 60° konzentriert; diese Fraktion ist schon fast frei von den in der Volleber ebenfalls vorhandenen Substanzen, welche den *Blutzucker* zu beeinflussen vermögen.

Die Fraktion D wurde zur weiteren Reinigung mit Äther extrahiert, dann der Ätherrückstand (Fraktion E) mit Alkohol behandelt. Das Alkoholextrakt (Fraktion F) enthält den größten Teil der *blutdrucksenkenden* Leberbestandteile. Das Antiperniciosaprinzip bleibt dagegen in der durch Alkohol nicht extrahierbaren Fraktion G zurück. Die Fraktion G ist im wesentlichen identisch mit dem schon oft erwähnten Präparat Nr. 343 der Firma Lilly. 9—14 g der Fraktion G konnten bei täglicher oraler Zufuhr eine Normalisierung des Blutbildes erzeugen.

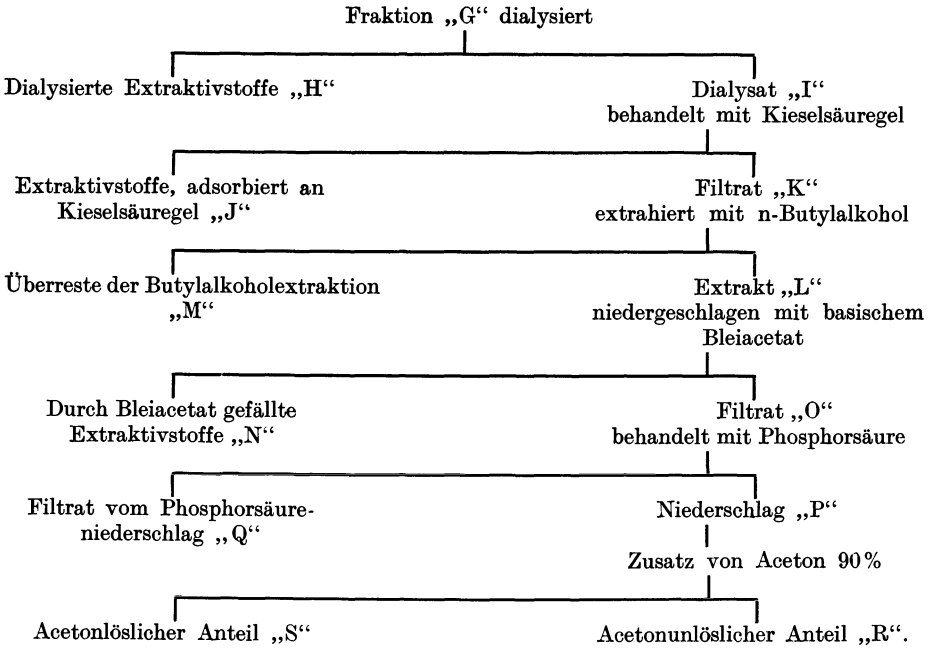
Das folgende Schema soll eine leichte Orientierung über die bisher angegebene Fraktionierung ermöglichen:

Schema I.



COHN, MINOT, ALLES und SALTER setzten dann die Befreiung des Antiperniciosaprinzips von Ballaststoffen fort. Sie fanden, daß das wirksame Prinzip der Fraktion G dialysabel ist, daß es an Kieselsäuregel nicht adsorbiert wird, wodurch es sich vom Vitamin B unterscheidet. Die weitere Reinigung erfolgte durch Behandlung mit Butylalkohol sowie, nach vorheriger Alkalisierung mit Baryumhydroxyd, mit Bleiacetat. Das Filtrat des Bleiacetatniederschlages war aktiv. Es wurde mit Phosphorsäure gefällt und dann mit 90%igem Aceton weiterbehandelt. Der acetonunlösliche Anteil stellt das bis dahin bestgereinigte Präparat dar.

Schema II.



Dieses stickstoffhaltige Präparat „R" war vollkommen frei von Eiweiß, Lipoiden und Kohlehydraten. Es gelang dann COHN, MINOT und MEEKIN, dieses Leberextrakt von den restlichen Albumosen, Peptonen und Polypeptiden zu trennen. Durch Behandlung mit 95%igem Alkohol wurden auch noch weitere kleine Mengen blutdrucksenkender Substanzen entfernt. Diese den Blutdruck nicht mehr beeinflussende Fraktion „I—E" bildete nun das Ausgangsmaterial für die folgenden Untersuchungen. Durch Behandlung mit verschiedenen Gemischen von Wasser, Alkohol und Äther (Einzelheiten siehe Originalarbeiten) wurde das wirksame Prinzip von Tryptophan, Tyrosin, Leucin, von Purinbasen und mehreren die Diazoreaktion gebenden sowie auch noch von anderen, phosphorhaltigen Verbindungen befreit.

Schließlich war nach Fällung mit Pikrinsäure und nachfolgender Regenerierung die Reinigung des Extraktes soweit fortgeschritten, daß tägliche Zufuhr mittels intravenöser Injektion von 25 mg zur Erzielung einer maximalen Reticulocytenkrise vollauf genügten; der Stickstoffgehalt dieses Präparates betrug etwa 10,8%. Es war völlig frei von Aminoverbindungen, wie Tryptophan, Tyrosin, Leucin, Arginin, Cystin, Kreatinin; Phosphor, Eisen, Schwefel waren nicht mehr nachweisbar. Es gab keinen Niederschlag mehr mit Trichloressigsäure, Pikrinsäure, Pikrolonsäure oder mit Flaviansäure in saurer Lösung. Die Biuret-, MOLISCH-, PETTENKOFFER-, MILLON-, Nitroprussidnatrium- und Diacetylreaktionen waren negativ. Durch Goldchlorid, Bleichlorid und Silbernitrat sowie durch Phosphorwolframsäure und Quecksilbersulfat in saurer Lösung erwies es sich als fällbar. Es war ferner löslich in Wasser, unlöslich in Äther, fällbar durch 95%igen Alkohol. Nach Hydrolyse zeigte sich kein Ansteigen des Aminostickstoffes. Durch Pepsin und Trypsin wird es nicht angegriffen,

ebenso nicht durch Erepsin (REIMANN, SINEK und FRITSCH). Gegen hohe Temperaturen erweist sich das Antiperniciosaprinzip anscheinend als relativ sehr widerstandsfähig; kurzdauerndes Kochen verändert die therapeutische Wirksamkeit der Leberextrakte nicht. Erst viele Stunden andauerndes Erhitzen zerstört die wirksame Substanz. Im Vakuum bei 60° können die Leberextrakte während längerer Zeitperioden belassen werden, ohne therapeutisch wesentlich an Effekt einzubüßen (COHN, MINOT und Mitarbeiter, WILKINSON und KLEIN u. a.).

COHN, MINOT und MEEKIN halten nun nach diesem chemischen Verhalten die wirksame Substanz nicht für eine Aminosäure, sondern für *eine sekundäre und tertiäre Amine aufweisende Base.*

DAKIN, WEST und HOWE gingen bei ihren Forschungen zur Ermittlung der Konstitution des Antiperniciosaprinzips von der Fraktion G aus. Sie konnten aus dieser, wie schon erwähnt, zwei Aminosäuren, die β-Hydrooxyglutaminsäure und das γ.l.-Hydroxyprolin isolieren und sie vermuteten, daß das Antiperniciosaprinzip eine Verbindung dieser beiden Substanzen sei. Diese Ansicht hat sich aber als irrig erwiesen und ist von den Autoren selbst zurückgezogen worden.

FELIX und FRÜHWEIN haben die Enteiweißung der Leberextrakte mit Gerbsäure vorgenommen. Bei Verwendung eines p_H von 3,2 übertrifft nach diesen Autoren dieses Verfahren die Methode der Enteiweißung durch Alkohol, welcher sich COHN und Mitarbeiter bedient haben. Am sichersten wird das Antiperniciosaprinzip in schwefelsaurer Lösung durch Quecksilbersulfat bei Gegenwart von Alkohol und Äther gefällt. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Behandlung bekommt man gut gereinigte Fraktionen. Werden diese Extrakte nun weiter über die Silbersalze fraktioniert, so erhält man nach FELIX und FRÜHWEIN eine unwirksame Purinbasen-Histidin- und eine wirksame Arginin-Lysin-Fraktion. Bei der Prüfung derart hergestellter Extrakte, ebenso auch von Handelspräparaten, wurden nur diejenigen als wirksam befunden, die über 7% Stickstoff enthielten. Nach Säurehydrolyse trat in den gut gereinigten Präparaten keine Zunahme des freien Aminostickstoffes mehr auf. Auch FELIX und FRÜHWEIN halten das Antiperniciosaprinzip nicht für ein Peptid.

KAPELLER-ADLER und LUISADA verwendeten die Methode, welche O. FÜRTH und SCHWARZ für die Fraktionierung des Extraktivstickstoffs des Säugetiermuskels ausgearbeitet haben, zur Untersuchung verschiedener im Handel befindlicher antianämisch wirksamer Leberextraktpräparate. Es wurden zwei Hauptfraktionen, eine mit Phosphorwolframsäure fällbare und eine nicht fällbare, unterschieden. In der ersten Hauptfraktion wurde der Gehalt an Albumosen-, Nucleoproteid-, Ammoniak-, Purin-, Kreatinin- und Basenreststickstoff, in der zweiten der Kreatin-, Harnstoff-, Aminosäuren- und Polypeptidstickstoff ermittelt. In allen untersuchten Präparaten (Campolon, Pernaemon, Hepatopson und im Leberextrakt Nr. 343 Lilly & Co.) beläuft sich der Gesamtbasenstickstoff auf 50—60% des Gesamtstickstoffs. Der Nucleoproteidgehalt macht etwa $^1/_3$ der Gesamtbasenfraktion aus. Auffallend war der hohe Ammoniakstickstoffgehalt der einzelnen Präparate, der bis 35% (Leberextrakt 343) beträgt. Purine waren in einzelnen Extrakten überhaupt nicht vorhanden. Die Kreatinin- und ebenso auch die Basenreststickstoffwerte sind gleichfalls sehr wechselnde. So enthält beispielsweise Campolon gar keinen Basenreststickstoff, während dieser bei anderen Präparaten bis zu 12% des Stickstoffgehaltes der ersten

Hauptfraktion ausmacht. Alle Handelsextrakte erwiesen sich als frei von Kreatinin und von Harnstoff; der Aminosäurenstickstoff beträgt beim Campolon 8%, beim Leberextrakt 343 aber 20—21%. Die Polypeptide sind dagegen wieder im Campolon viel reichlicher nachweisbar als im Lilly-Extrakt (38, bzw. 3%). KAPELLER-ADLER und LUISADA fassen ihre Ergebnisse dahin zusammen, daß die bei den einzelnen sich therapeutisch gut bewährenden Präparaten erzielten Resultate viel zu wenig einheitlich sind, als daß Anhaltspunkte für das Vorhandensein des Antiperniciosaprinzips in einer der beschriebenen Fraktionen hätten gewonnen werden können. Der hohe Ammoniakstickstoffgehalt der Extrakte deutet aber darauf hin, daß der Reinheitsgrad der Präparate noch ein sehr mangelhafter ist.

ISAACS, STURGIS, GOLDHAMER und BETHELL bedienten sich zur Reinigung der Leberextrakte des Permutits. Das Permutit ist ein künstliches Aluminiumsilicat, welches ein aktives, leicht vertretbares Natrium enthält, das durch verschiedene Basen ausgetauscht werden kann. Es gelang ISAACS und seinen Mitarbeitern, durch das Permutitverfahren das Antiperniciosaprinzip vor allem in relativ einfacher Weise von blutdrucksenkenden und anderen Leberextraktstoffen wie Histamin, Histidin, Cholin, Hordenin, Guanidin, Tyramin, Trimethylamin, Piperidin, Hydroxylamin, Glucosamin u. a. zu trennen und so intravenös anwendbare Präparate zu gewinnen. Es scheint jedoch, daß auch diese Methode zu großen Verlusten an Antiperniciosaprinzip führt. Der Bearbeitungsverlust an wirksamer Substanz ist überhaupt bei den Reinigungsverfahren außerordentlich groß, und zwar ist er um so beträchtlicher, je ballaststofffreier die Präparate sind. Dies macht die Verwendung sehr gereinigter Präparate so unwirtschaftlich. MINOT gibt beispielsweise an, daß 0,4 g der Fraktion G, die aus 10 g Frischleber gewonnen werden, bei parenteraler Verabreichung einer Tagesdosis entsprechen. Das reinste Produkt, welches bei intravenöser Applikation bereits in der geringen Dosis von nur 0,025 g täglich einen maximalen Effekt auslöst, bedarf aber zu seiner Herstellung der Riesenmenge von 6000 g Leber. HERRON und ELLROY glauben nun, durch sterile Autolyse der Frischleber eine 10fach bessere Ausbeute an Antiperniciosaprinzip erreichen zu können. Nach REIMANN, SINEK und FRITSCH ist das Antiperniciosaprinzip sehr leicht adsorbierbar und zeigt ein sehr festes Haftvermögen an organische Stoffe. Diese Eigenschaft bedingt wohl auch die großen Verluste an wirksamer Substanz, welche bei den Versuchen zur chemischen Reindarstellung zu bemerken sind. Auf diesen Umstand, und vor allem auch auf den Mangel eines geeigneten tierischen Testobjektes, muß wohl auch die Tatsache zurückgeführt werden, daß in den Experimenten zur Isolierung und chemischen Identifizierung des Antiperniciosaprinzips in den letzten Jahren ein gewisser Stillstand eingetreten ist. Es ist aber doch zu hoffen, daß hier in Zukunft eine Wandlung eintreten und auch dieses theoretisch wichtige Problem gelöst werden wird.

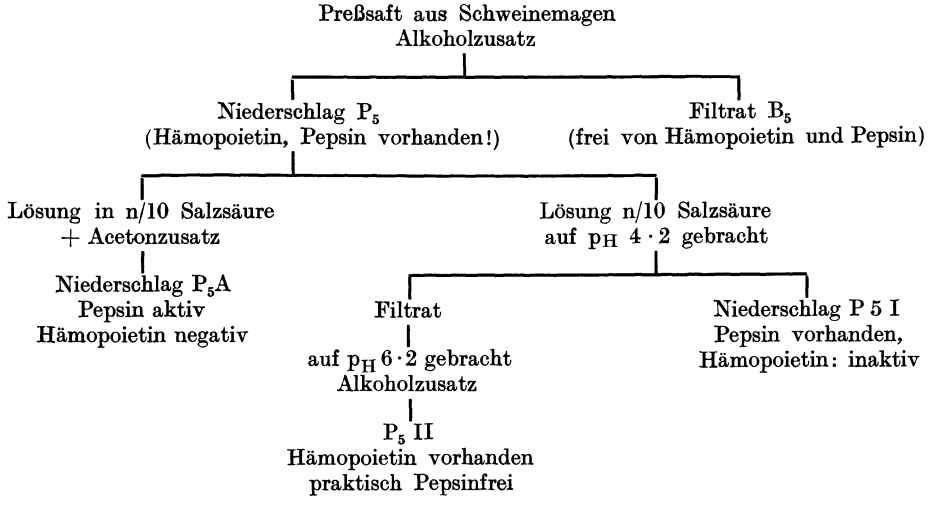
WILKINSON und KLEIN haben sich eingehender mit der chemischen Natur des *intrinsic factor* beschäftigt. Darüber wurde zum Teil schon früher berichtet (s. S. 515). Hier seien noch einige Ergänzungen hinzugefügt.

WILKINSON und KLEIN verwendeten als Ausgangsmaterial für ihre Studien einen Preßsaft aus frischem Schweinemagen, der durch Auspressen unter hohem Druck in einem speziell für diesen Zweck von BAKER konstruierten Apparat

gewonnen wurde. Dieser Preßsaft enthielt an bekannten Fermenten nur das Pepsin. Labferment, Amylase, Lipase, Urease, Trypsin waren darin nicht nachweisbar. Sein p_H war 6,20. Sein Proteingehalt 1,6—2,0 g pro 100 ccm (nach ESBACH). Zu diesem Preßsaft wurde nun 92%iger Alkohol zugesetzt, der Niederschlag, als P_5 bezeichnet, enthielt sowohl Pepsin als auch Hämopoietin. Das Alkoholfiltrat (B_5) war bei Verabreichung an Patienten mit perniziöser Anämie wirksam. Die Fraktion P_5 wurde nun weiter zunächst in n/10-Salzsäure gelöst; durch Zusatz von Aceton zu dieser Lösung wurde das Hämopoietin inaktiviert, ohne daß die peptische Fähigkeit des Präparates darunter wesentlich litt (P_5A). Um nun den aktiven endogenen Faktor und das Pepsin voneinander zu trennen, wurde die n/10-Salzsäurelösung von P_5 durch Zusatz von n-Natronlauge bis zu p_H 4,2 neutralisiert. Der sich nun bildende Niederschlag (P_5 I) enthielt Pepsin, aber kein Hämopoietin. Wurde nun das Filtrat durch weiteren Zusatz von Natronlauge auf p_H 6,2 gebracht und dann mit 92%igem Alkohol gefällt, so konnte eine Fraktion P_5 II gewonnen werden, die nur Hämopoietin, aber fast kein Pepsin mehr enthielt.

Das folgende Schema dient wieder zur leichteren Orientierung über den Gang der Fraktionierung.

Schema III.



Die Fraktion P_5 II wies noch einen Stickstoffgehalt von 10,6% auf, der Phosphorgehalt betrug 3,6%, die Aschensubstanz 14,8%, die Biuret-, MOLISCH-, FOLIN-, MILLON-, PAULY-, ADAMKIEWICZ-, Ninhydrin-, SAKAGUCHI-Reaktionen waren alle positiv.

Das Hämopoietin erwies sich als sehr empfindlich gegen stärkeres Erhitzen. Temperaturen über 45° inaktivieren es schon in kurzer Zeit vollständig. Durch längere Einwirkung von Pepsin oder Trypsin wird es, ebenfalls im Gegensatz zum Antiperniciosaprinzip, angegriffen. WILKINSON und KLEIN schließen aus alledem, daß das Hämopoietin eine organische Substanz von komplexer Struktur, wahrscheinlicherweise ein Protein, sein dürfte. Diesem Protein kommen nun, wie schon früher ausgeführt wurde, die Eigenschaften eines Enzyms zu. Durch

Einwirkung auf den nichteiweißartigen hitzebeständigen extrinsic factor entsteht nämlich im Organismus jene eigenartige Aminobase, deren biologische Funktion an Hand zahlreicher Tatsachen näher zu schildern hier unternommen wurde. Die Umwandlung des exogenen Faktors in das Antiperniciosaprinzip kann nun sowohl bei saurer als auch bei neutraler Reaktion (bei p_H 2,5—7) vor sich gehen. (WILKINSON, CASTLE, REIMANN) Dies weist darauf hin, daß die Umformung der Vorstufe sich auch teilweise nach dem Verlassen des Magens im Darme vollziehen dürfte.

G. Anhang: Einige weitere Anwendungsgebiete der Lebertherapie.

Der außerordentliche Effekt der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie hat auch die Verwendung dieser Organotherapie bei ganz andersartigen Krankheitszuständen veranlaßt, wobei manchesmal ebenfalls unbezweifelbare Beeinflussungen festgestellt werden konnten. Derartige Leberwirkungen dürfen nun aber nicht ohne weiteres auf das Antiperniciosaprinzip bezogen werden. Die Volleber enthält noch zahlreiche andere biologisch aktive Substanzen, über deren Natur und Eigenschaften bisher allerdings noch sehr wenig Einzelheiten bekannt geworden sind. Teilweise ist die Abtrennung dieser Stoffe vom Antiperniciosaprinzip bei der chemischen Fraktionierung der Leber möglich gewesen. Manche Lebereffekte können jedoch auch durch verhältnismäßig gut gereinigte Extrakte ausgelöst werden; sie sind dann aber bei dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse von den Eigenschaften der antianämischen Substanz trotzdem durchaus noch nicht in einfacher Weise auf das Antiperniciosaprinzip beziehbar.

Bei der Leberdiättherapie des Morbus Addison-Biermer wurde oftmals auch eine günstige Beeinflussung der Diurese beobachtet (LABBÉ, VAUGHAN u. a.). Der Wasserhaushalt schwerer Anämien ist ja oftmals in hohem Grade gestört. ESSEN und PORGES fanden Hypo- und Isosthenurie, seröse Ergüsse, Ödeme u. s. f. Weitere klinische Versuche zeigten dann, daß sowohl die Verabfolgung von Volleber, als auch von den gebräuchlichen Leberinjektionspräparaten auch bei anderen Erkrankungen gelegentlich bedeutende *diuretische* Wirkungen hervorzurufen imstande ist, so z. B. bei Nephrosen (GROSSMANN, PORGES), bei Lebercirrhosen (PORGES, CASPARINI, ADLERSBERG u. a.), Pfortaderthrombose (HUEBER) und auch bei kardialem Hydrops (ADLERSBERG).

Auch die Magenschleimhautpräparate sollen nach ADLERSBERG den Wasserstoffwechsel regulieren können. Die diuretischen Effekte aller dieser Präparate sind nun aber inkonstant und offenbar noch von anderen, jetzt noch unbekannten Bedingungen abhängig. Auch im Tierexperiment konnte ein diuretischer Effekt der Leberextrakte nachgewiesen werden (GLAUBACH und MOLITOR, ADLERSBERG und GOTTSEGEN u. a.). Ob nun Beziehungen zwischen dieser den Wasserhaushalt steuernden Lebersubstanz und dem Antiperniciosaprinzip bestehen, ist derzeit noch völlig unklar.

Anschließend an das Diureseprinzip der Leber seien die günstigen Erfolge der Leberinjektionen erwähnt, über die R. BAUER sowie E. HAMMERSCHLAG bei *extrarenalen chloropriven Azotämien,* wie sie bei *Leberschädigungen* auftreten, berichtet haben. Schon in der älteren französischen und italienischen Literatur finden sich Angaben über Beeinflussungen von schweren Leberleiden

durch Leberkost verzeichnet (MOURAS, GALLIARD, CRÉQUY, GYR, SCHOUL, CARNOT, PERRIN, Literatur: ADLERSBERG). VILLARET hat kürzlich ebenfalls auf die gute Wirkung der nach modernen Methoden hergestellten Leberextrakte bei Leberinsuffizienz hingewiesen. HAMMERSCHLAG betont, daß das bei diesen Krankheitszuständen wirksame Prinzip wohl kaum mit dem Antiperniciosaprinzip identisch sein dürfte.

Auch zur Beeinflussung der *Hypertension* sind Leberextrakte verwendet worden (MACDONALD, MAYOR, EGGERT-MÖLLER, ALTHAUSEN, KERR und BURNETT, GROENER und HABY u. a.). Bei der chemischen Fraktionierung der Leber ist es aber nun gelungen, das antianämische Prinzip weitestgehend von den blutdrucksenkenden Substanzen zu isolieren.

Viele Leberextrakte weisen ferner eine *gerinnungsfördernde* Eigenschaft auf, die therapeutisch bei Nasen-, Lungen-, Magen-, Darm- und vor allem bei chronischen Genitalblutungen verwendet werden kann (GÄNSSLEN). Eine derartige Wirkung mancher Leberextrakte war schon Ende des vorigen Jahrhunderts von GILBERT, CARNOT u. a. beschrieben worden. Es sei aber betont, daß auch eines der stärksten gerinnungshemmenden Mittel, das DALEsche Heparin, ebenfalls aus der Leber gewonnen wird.

Verhältnismäßig sehr viel Arbeiten haben sich mit dem Einfluß der Leberdiät und der Leberextrakte auf den normalen und pathologischen Kohlehydratstoffwechsel befaßt. Der Blutzucker ist beim Morbus Addison-Biermer oftmals erhöht, kehrt aber unter der Einwirkung der Leberzufuhr wieder zur Norm zurück (PAL, RIDDLE u. a.). BLOTNER und MURPHY stellten aus der Leber ein Extrakt her, das nach ihren Angaben eine insulinähnliche Wirkung bei *oraler* Applikation bei Diabetikern zu entfalten imstande ist. Einem halben Kilogramm Leber soll der Effekt von 10 Einheiten Insulin entsprechen. Nachprüfungen führten zu sehr widersprechenden Ergebnissen. Bei einem kleinen Teil der Diabetesfälle trat anscheinend tatsächlich eine mehr oder minder beträchtliche Blutzuckersenkung nach Leberapplikation auf, während die überwiegende Mehrzahl der Zuckerkranken keine Toleranzverbesserung — eher eine Verschlechterung derselben — aufwies (GUTTMANN und HORWITZ, STEINITZ, BERTRAM, HORWITZ und WAHNCAU, HABS, BÜTTNER, LESZLER und PAULICZKY, RALLI, LAWRENCE, LOMBARDI u. v. a.). Beim gesunden Menschen läßt sich ebenfalls keine eindeutige Wirkung der Leber auf den Blutzucker ermitteln. Magenpräparate wirken ähnlich wie Leberextrakte (GOLDHAMER, KERTI). Im Tierexperiment fanden GÄNSSLEN, EDERLE und KRIECH, daß durch Campoloninjektion bei Meerschweinchen — und nach CARO auch bei Ratten — eine sehr deutliche Verminderung des Leberglykogens eintritt. Auf diese insulinartige Wirkung des Campolons führt GÄNSSLEN auch die oft festzustellende starke Gewichtszunahme bei Patienten mit Morbus Addison-Biermer zurück. Auch bei abgemagerten Menschen und Rekonvaleszenten sind oft überraschende Erfolge zu erzielen.

Das den Zuckerstoffwechsel beeinflussende Prinzip ist nun aber sicher *nicht* mit dem antianämischen Faktor identisch, da es gelingt, diese beiden Substanzen voneinander zu isolieren (s. Abschnitt F). Da das Campolon nach einem anderen Verfahren — durch Auspressen der Leber unter hohem Druck — hergestellt wird als die anderen Präparate, die nur die Fraktion G oder I-E

enthalten, so sind wohl schon allein durch diesen nur selten genügend berücksichtigten Umstand die widerspruchsvollen Resultate der zahlreichen Untersuchungen erklärt. Auch in den derzeit im Handel befindlichen bestgereinigten Leberextrakten finden sich neben dem Antiperniciosaprinzip anscheinend noch verschiedene biologisch aktive Stoffe und deshalb ist es unangebracht, jeden Effekt dieser Extrakte mit dem Antiperniciosaprinzip in Beziehung zu bringen. Erst die gelungene Reindarstellung dieser Substanz wird eine wissenschaftlich ausreichend begründete Beurteilung seiner biologischen Eigenschaften ermöglichen.

Zum Schlusse seien noch aus der Literatur einige weitere Angaben über deutliche Lebereffekte bei ganz differenten Krankheitsbildern mitgeteilt, ohne daß aber auf die Ansichten über deren Zustandekommen hier näher eingegangen werden kann.

So wurden günstige Wirkungen bei allergischen Zuständen, wie Asthma bronchiale und Heufieber, gesehen (SLAUCK, MOLL, SCHMIDT u. a.), ferner bei verschiedenen Hautkrankheiten, z. B. Salvarsandermatitis, Pemphigus, Psoriasis u. a. (SPIETHOFF, SELLEI und BETTMANN, HAUCK und HÖCKER u. a.) sowie bei großblasigen Mund-Exanthemen (SEBBA). Ebenso bei Ozaena (BIX, SCHNIRER). GROSCURTH will Erfolge bei Basedow beobachtet haben. Ganz hervorragend scheint die Lebertherapie die Hemeralopie zu beeinflussen. Schon HIPPOKRATES hat Leber bei Nachtblindheit empfohlen. GÄNSSLEN fand auch Campolon wirksam. Nach RUGE, BECKER und CARSTEN kann sogar die Retinitis pigmentosa durch Leberextrakte gebessert werden. LICHTMANN sah nach Verabfolgung von Leber Heilung bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie und HARTWICH. FORAN, SHEAFF nud TRIMMER sowie BONSDORFF empfehlen Leberextrakte bei Agranulocytose. Von NEUDA ist kürzlich die Lebertherapie zur Verhütung und Heilung postoperativer Thrombosen verwendet worden.

Inwieweit die Leberzufuhr bei manchen dieser Krankheitszustände eine tatsächliche Bereicherung unserer Behandlungsmethoden darstellt, wird wohl erst die weitere klinische Prüfung ergeben.

H. Schlußbetrachtung.

Es ist das Schicksal einer wissenschaftlichen Monographie, die sich mit noch im Fluß befindlichen Problemen befaßt, schon während des Entstehens zu veralten. Fast täglich erscheinen jetzt neue Mitteilungen aus den Laboratorien und klinischen Stationen der ganzen Welt über die hier erörterten Fragen, die neue Beobachtungen bringen, welche wieder neues Licht auf schon Bekanntes werfen. Unvergänglich bleiben nur die Tatsachen. In dieser Arbeit wurde versucht, die wichtigsten der zahlreichen, seit der Entdeckung der Leberwirkung ermittelten Feststellungen zusammenzufassen und sie miteinander in Beziehung zu bringen. Jede Darstellung eines größeren Tatsachenmaterials kann aber nur mittels eines leitenden Ordnungsprinzips erfolgen; als Ordnungsprinzip wurde hier die Anschauung verwendet, daß die hämatologischen Veränderungen bei der perniziösen Anämie auf dem Mangel eines Stoffes beruhen, dessen Mitwirkung bei der Knochenmarksproduktion für den *physiologischen* Ablauf der Erythropoese unbedingt erforderlich ist. Mit der Leber wird diese Substanz den Kranken neuerlich zugeführt und derart die Blutbildung wieder normalisiert. Dabei hat es sich ferner als notwendig erwiesen, zunächst diese Auffassung

gegen andere Betrachtungsweisen kritisch abzugrenzen und zu verteidigen. Dies wurde mit Absicht etwas ausführlicher abgehandelt, da über die Pathogenese des Morbus Addison-Biermer und damit auch über die Wirkungsart des Antiperniciosaprinzips viele, sehr differente Theorien geäußert worden sind, die auch heute noch ihre Anhänger haben und so den Gang der Forschung beeinflussen.

Durch die Entdeckung des Entstehungsmechanismus des antianämischen Prinzips ist es auch möglich geworden, die verschiedenartigen Umstände, durch die es zur Entwicklung der megalocytären Knochenmarksumwandlung kommen kann, besser verstehen zu lernen. Allerdings gibt es hier noch viele ungelöste Fragen.

Die Analyse der Leberwirkung hat dann ferner ergeben, daß außer dem „Reifungsstoff der Erythropoese" auch noch andere, für die Blutbildung bedeutsame Stoffe in diesem Nahrungsmittel enthalten sind. Dadurch wird die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß sehr viele Substanzen sich an jenen komplizierten Stoffwechselprozessen beteiligen, welche die Bildung des Hämoglobins und der Erythrocyten bewerkstelligen. Jede dieser Substanzen geht nun im Organismus ihren eigenen, verschlungenen Weg, aber nur das geordnete Zusammenwirken aller gewährleistet die normale Bluterneuerung. Fehlt eine dieser Substanzen oder erleidet sie eine „Wegstörung", dann muß dies auch eine pathologische Umwandlung der Erythropoese zur Folge haben. Diese Erkenntnis, welche die künftige Arbeitsrichtung der funktionellen Hämatologie beeinflussen könnte, bedeutet vielleicht den theoretisch wichtigsten Fortschritt, den uns die Erforschung des Entstehungs- und Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips gebracht hat.

VII. Probleme der adhäsiven Perikarditis [1].

Von

MAX SCHUR-Wien.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 548
Zur pathologischen Anatomie der adhäsiven Perikarditis 551
Pathologische Physiologie 557
1. Behinderung des Abflusses vom Herzen 558
2. u. 3. Einfluß des veränderten Atemmechanismus und Behinderung des venösen Schenkels 558
4. Störung der Herzsystole 564
5. Behinderung der Diastole 569
6. Störungen infolge von Myokardschädigung als Folge der adhäsiven Perikarditis 585
7. Störungen infolge besonderer Lokalisation der pathologischen Veränderungen 586
Zusammenfassung 590
Zur Symptomatologie 591

Literatur.

DELL'AQUA u. FREUNDLICH: Z. Kreislaufforsch. **20**, 103 (1928).
ASCHOFF, L.: Pathologische Anatomie, 1919.
ASSMAN: Die Röntgendiagnostik in der inneren Medizin. 1921.
D'AUBIGNÉ, M. D.: Indications et technique de la thoracectomie precordiale. Thèse de Paris **1928**.
BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 308. Berlin 1917.
BECK, S. CLAUDE and E. A. CUSHING: Circulatory Stasis of intrapericardial origin. J. amer. med. Sci. **1934**, 59f.
— — and R. A. GRISWOLD: Pericardectomie in the treatment of Pik Syndrom. Experimental and clinic. observations. Arch. Surg. **21**, 1064 f.
BIGGER, J. A.: Concretio cordis. Arch. Surg. **1932**, 575.
BITTROLFF: Beitrag zur Chirurgie der schwieligen Pericarditis. Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 16.
BRAUER, L.: Über chronisch adhäsive Perikarditis und deren Behandlung. Münch. med. Wschr. **1902**, Nr 49.
— Die Kardiolysis und ihre Indikation. Arch. klin. Chir. **71** (1903).
— Verh. dtsch. Ges. Chir. **1903**.
— Untersuchungen am Herzen. 21. Kongr. inn. Med. 1904. S. 287.
— Herzbeutelverwachsungen, ihre Erkennung und Behandlung. Münch. med. Wschr. **1909**, 2033.
— Die Erkrankung des Perikards in GRÖDELS Atlas und Grundriß der Röntgendiagnose in der inneren Medizin. München 1924.

[1] Aus der I. medizinischen Abteilung der allgemeinen Poliklinik Wien (Vorstand: Prof. J. BAUER).

Brauer, L. u. H. Fischer: Herzbeutelfunktion und Herzbeutelerkrankung. Bethes Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Hälfte, S. 1836 f. Berlin 1927.
Burwell, C. S. and W. D. Strayton: Concretio cordis. Arch. Surg. **1932**, 106.
Broadbent: Adherent pericardium. London 1895.
— Diseases of the heart. London 1897.
Carter, E. P. and F. R. Dieuaide: The Electrocardiogram as en aid in the Diagn. of adh. Mediastinitis. Transameric. Soc. clin. Invest. J. amer. med. Assoc. **72**, 2077 (1924).
Churchill: Decortication of the heart (Delorme) for Adhesive Pericarditis. Arch. Surg. **19**, 1451 (1929).
Corning: Lehrbuch der topographischen Anatomie, 1919.
Cutler, E. C.: Surgery of the heart and Pericardium in Nelsons Loose Leaf Surg. (N. Y.) **4**, 372 (1927).
Delorme: Sur une traitement chirurgical de la symphyse cardo-pericardiaque. Bull. Soc. Chir. Paris **24**, 918 (1898).
— Symphyse cardiaque et cardiolyse. Progr. méd. **52**, No 30 (1924).
Dietlen, H.: Die Röntgenuntersuchung des Perikards in Rieder-Rosenthal, Lehrbuch der Röntgenkunde, Bd. 1. 1913.
Dressler u. R. Fischer: Über Tricuspidalstenose. Klin. Wschr. **1929**.
Enderlen: Disk. mittelrhein. chir. Ver. Z. Chir. **1925**, 589.
Elias u. Feller: Stauungstypen bei Kreislaufinsuffizienz. Wien u. Berlin 1926.
Eppinger, H.: Allgemeine und spezielle Zwerchfellpathologie. Handbuch der inneren Medizin von Bergmann u. Staehelin, Bd. 2, 1. Teil, S. 673 f.
Ferrari, R.: Über das experimentelle Herzödem und über die Stauungstypen bei der Herzbeutelverwachsung. Virchows Arch. **276**, 163 (1930).
Fischer, H.: Schweiz. med. Wschr. **56**, Nr 20.
Fischer, R.: Klinische Untersuchungen über den Jugularvenenpuls. Z. Kreislaufsforsch. **1928**, 601.
— u. M. Schur: Über die respiratorischen Schwankungen der Pulshöhe. Wien. Arch. inn. Med. **18**, 151 (1929).
Friedreich: Zur Diagnose der Herzbeutelverwachsungen. Virchows Arch. **29**, 296.
— Erkrankungen des Herzens. Virchows Handbuch der Pathologie und Therapie, Bd. 5. 1868.
Franck: Arch. Physiol. norm. et path. **22**, 347 (1890).
Griesinger: Beitrag zur Diagnose der Mediastinitis. Diss. Tübingen 1856.
Grote, A. Z.: Diagnose der schwieligen Perikarditis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **38** (1925).
Guleke: Concretio pericardii. Z. Chir. **1925**, 589.
— Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1925**, 556.
Hasse, C.: Die Atmung und der venöse Blutstrom. Arch. f. Anat. **1906**, 288.
— Über die Mündungen der Lebervenen vor und nach der Geburt, ein weiterer Beitrag zur Lehre von dem Einfluß der Atmung auf die Organe. Arch. f. Anat. **1907**, 209.
Hess, O.: Über Stauung und Entzündung in der Leber und in den serösen Höhlen. Habil.-schr. Marburg 1902.
Heubner: Lehrbuch der Kinderheilkunde, Bd. 2. 1906.
Hochrein: Eine neue Methode zur Erkennung der Pericarditis adhaesiva. Münch. med. Wschr. **1930**, 588.
Hutinel: Gaz. méd. et chir. **1901**, No 6.
Imerwol: Contributions à la Pathogenie et au diagnostic différential de la cirrhose cardiaque tuberculeuse. Zitiert nach Elias u. Feller wie oben.
Jagić, N.: Handbuch der Herz- und Gefäßkrankheiten. Leipzig u. Wien 1903.
— Der Leberpuls. Wien. med. Wschr. **1907**, 1321.
Jones, H. W. and R. I. Roberts: Calcification of the Pericardium. Brit. J. Radiol. **32**, 167 (1927).
Keith, A.: The Anatomy of the Valvular Mechanism round the Venous Orifices of the right and left auricels with some observations on the morphologie of the heart. J. Anat. a. Physiol. **37**, 2 (1902).
— Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Berlin 1911.

KIRSCHNER u. MATTHES: Über einen diagnostisch und operativ interessanten Fall von Obliteration des Perikards. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 221.
KÖNNECKE: Münch. med. Wschr. **1927**, 675.
KUSSMAUL: Über schwielige Mediastinoperikarditis. Berl. klin. Wschr. **1873**, Nr 37/39.
LANDOIS-ROSEMANN: Lehrbuch der Physiologie, 1929.
LÄWEN u. MATTHES: Ein weiterer Fall von erfolgreicher operierter Concretio pericardii. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 617.
LOSSEN, H. u. H. KAHL: Ein Fall von Panzerherz. Z. Chir. **1924**, Nr 47.
LUSCHKA: Anatomie des Menschen, 1863.
MANDELE, v. D.: Studien zum Problem des Pulsus paradoxus. Wien: Julius Springer 1925.
MATTHES u. LÄWEN: Zur operativen Behandlung der narbigen Herzbeutelsynechie. Zbl. Chir. **1929**, 604.
MÖNCKEBERG: Pathologische Anatomie des Herzens. LUBARSCH-HENKE, Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1924.
MUSSER, J. H. and G. R. HERMANN: Chronic Pericarditis, the clinical and experimental aspects. J. amer. med. Assoc. **1926**, 459.
OCHSNER, ALTON and G. R. HERMANN: Experimental surgical relief of experimentally produced pericardial adhesions. Arch. Surg. **18**, 356 (1929).
ORTNER, N.: Über Concretio und Accretio cordis. Med. Klin. **1907**, Nr 37.
— Zur Genese und Bedeutung echter systolischer Spitzenstoßeinziehung. Dtsch. med. Wschr. **1908**, Nr 15.
— Zur Klinik der Concretio und Accretio cordis. Wien. klin. Wschr. **1908**, 468.
— Zur Klinik der sog. Mediastino-Pericarditis adhaesiva. Med. Klin. **1933**, 11.
PELLER, S. u. M. SCHUR: Zum Nachweis des Pulsus alternans. Wien. Arch. inn. Med. 8, 239 (1924).
PICARD, H.: Die Bedeutung des Perikards für den Mechanismus der Herzbewegung und deren spezifische Störung bei Perikardobliteration. Med. Klin. **1920**, Nr 9.
PICK, F.: Über chronische unter dem Bild der Lebercirrhose verlaufende Perikarditis. Z. klin. Med. **29**, 385.
POLLITZER, H.: Das Syndrom der paracardial-adiastolischen Stauung als Zeichen der schwieligen Mediastinoperikarditis. Med. Klin. **1924**, Nr 26.
REHN, E.: Zur Chirurgie der Herzbeutelentzündung. Bruns' Beitr. **106** (1917).
— Die Chirurgie des Herzens und des Herzbeutels in der Chirurgie von KIRSCHER u. NORDMANN, Lief. 24, Bd. 2, Teil 2.
REHN, L.: Zur experimentellen Pathologie des Herzbeutels. Arch. klin. Chir. **102**, H. 1 (1913).
— Über perikardiale Verwachsungen. Med. Klin. **1920**, Nr 39.
— Handbuch der praktischen Chirurgie von GARRE, KÜTTNER, LEXER, Bd. 2. 1924.
RIEDER: Das Panzerherz. Fortschr. Röntgenstr. **20**.
RIEHL: Z. exper. Path. u. Ther. **6**, 645 (1907).
ROMBERG, E.: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Gefäße, 2. Aufl., S. 398 f.
ROUSSLACROIX, M. A.: Cinq observations de thoracectomie prócordiale. Marseille med. **1929**, No 3.
SAHLI: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, 1929.
SATKE, O.: Über den Hydrothorax bei kardialer Insuffizienz. Z. klin. Med. **1930**, 212.
SAUERBRUCH, F.: Chirurgie der Brustorgane, Bd. 2. 1925.
SCHLESINGER, H.: Das Panzerherz. Med. Klin. **1926**, Nr 22.
SCHMIEDEN, V.: Resectio pericardii wegen schrumpfender Pericarditis adhaesiva. Med. Klin. **1921**, 29.
— Demonstration eines geheilten Falles von Concretio pericarditis. Münch. med. Wschr. **1922**, 177.
— Über die Exstirpation des Herzbeutels. Z. Chir. **1924**, Nr 1/2.
— Neue Ergebnisse bei der Exstirpation des Herzbeutels. Verh. dtsch. Ges. Chir. **1925**.
— Disk. Zbl. Chir. **1925**, 589.
SCHMIEDEN u. H. FISCHER: Die Herzbeutelentzündung und ihre Folgezustände. Erg. Chir. **1926**, 98 f.
SCHNITZLER, J.: Demonstrationsbericht. Wien. klin. Wschr. **1929**, 1391.
SCHUR, M.: Probleme der adhäsiven Perikarditis. Wien. klin. Wschr. **1933**, H. 36.
— u. A. WINKELBAUER: Demonstrationsbericht. Wien. klin. Wschr. **1931**, 748.

TANDLER, J.: Anatomie des Herzens. Jena: Gustav Fischer 1913.
TARACCA, L.: La cardiolysie alla BRAUER. Arch. ital. Chir. **24**, 405 (1929).
TIGERSTEDT: Physiologie des Kreislaufs, 1907.
TÜRCK: Beiträge zur Diagnostik der Concretio pericardii. Wien. klin. Wschr. **1901**, Nr 37, 40.
VOLHARD: Über Leberpulse. Berl. klin. Wschr. **1904**, Nr 20/21.
— u. SCHMIEDEN: Über Erkennung und Behandlung der Umklammerung des Herzens durch schwielige Perikarditis. Klin. Wschr. **1923**, Nr 1.
WENCKEBACH, K. F.: Über pathologische Beziehung zwischen Atmung und Kreislauf am Menschen. Slg klin. Vortr. N. F. **1907**, Nr 140/141.
— Beobachtungen bei exsudativer und adhäsiver Perikarditis. Z. klin. Med. **71**, 408.
— Über pathologische Atmungs- und Thoraxformen. Wien. Arch. inn. Med. **1920**, Nr 1.
— Herz und Kreislaufinsuffizienz. Med. Praxis **12**. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1931.
— u. WINTERBERG: Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927.
WHITE, P. D.: Heart disease. New York 1931.

Das Problem der adhäsiven Perikarditis (a. P.) hat eine große Anzahl von Bearbeitungen gefunden. War es ursprünglich ein mehr theoretisches Bestreben zum Ausbau diagnostischer Möglichkeiten, so gewann die Frage durch die erfolgreichen Versuche einer chirurgischen Behandlung eminentes praktisches Interesse. Die Möglichkeit und der Erfolg eines chirurgischen Eingriffs hängen vom Zeitpunkte ab, in dem die Krankheit erkannt und der Behandlung zugeführt wird. Die relativ so geringe Zahl der operierten Fälle dieser nicht extrem seltenen Erkrankung beweist, daß die Diagnose derselben noch immer große Schwierigkeiten bereitet.

Aber auch abgesehen von den diagnostischen Fragen harren zahlreiche Probleme dieses Krankheitsbildes noch einer Klärung, und viele Ansichten bedürfen einer kritischen Erörterung. Es wird dabei vielfach nur möglich sein, die Probleme zu formulieren und auf ihre Lösungsmöglichkeit hinzuweisen. Zu diesem Zwecke ist es notwendig, die pathologische Anatomie und Physiologie der a. P., ihre Symptomatologie und Therapie ausführlich zu erörtern.

Zur pathologischen Anatomie der adhäsiven Perikarditis.

Es beginnen die Schwierigkeiten auf dem Gebiete, das sonst die Grundlage der klinischen Erkenntnis ist: der Anatomie der a. P. Diese ist der Endausgang einer Erkrankung verschiedenster Ätiologie. Die meisten Allgemeininfektionen können auch das Perikard ergreifen. Von den traumatisch entstandenen eitrigen Entzündungen abgesehen, ist die Perikarditis fast immer eine sekundäre Erkrankung, wenn auch sie und ihre Folgezustände im Vordergrund der klinischen Erscheinungen stehen.

Wir können drei Hauptquellen unterscheiden:

1. Die Tuberkulose, 2. die „rheumatische" Infektion, 3. alle „septischen" Allgemeinerkrankungen, wobei natürlich die letztere Gruppe für die a. P. am seltensten in Betracht kommt.

Vielleicht noch wichtiger für die Erscheinungsformen der a. P. als die *Art* der Infektion, sind Infektionsweg und Ausbreitungsart, wobei wieder zwischen Infektionsart und Infektionsweg gesetzmäßige Zusammenhänge bestehen. Wir können folgende Arten der Ausbreitung unterscheiden:

1. Per continuitatem oder auf dem Lymphweg greift eine Erkrankung eines benachbarten Organs, wie der Lunge, der Pleuren, des Diaphragmas, direkt oder nach vorheriger

Erkrankung des Mediastinums, seines Bindegewebes und seiner Drüsen auf das Perikard über. Für diese Ausbreitungsart kommt vor allem die Tuberkulose als ätiologischer Faktor in Betracht. Schon der Infektionsweg, aber auch die bekannte Art der Gewebsreaktion der serösen Häute und der Drüsen auf eine chronische Tuberkulose erklärt es, daß wir bei diesen Formen ausgiebigste und festeste Verlötung der Perikardblätter und vor allem des nun eine Masse bildenden Herz plus Perikard mit der Nachbarschaft finden werden. Herz, Pleura, mediastinales Bindegewebe, große Gefäße, Diaphragma und Thoraxwand bilden dann ein mechanisch untrennbares System. Außerdem kommt es zu weitgehenden regressiven Veränderungen, wie Schrumpfungen und Verkalkungen, die zu oft bizarren Formen und tumorähnlichen Gebilden führen.

Auch eitrige Prozesse der Nachbarschaft, vor allem der Pleuren und des Mediastinums können auf das Perikard übergreifen und führen meistens zum raschen Exitus oder zu sehr frühzeitigem chirurgischem Eingreifen und bilden daher nur selten die Grundlage einer a. P.

In seltenen Fällen kann auch ein subdiaphragmaler Prozeß wie Cholecystitis, Perihepatitis auf transdiaphragmalem Wege zur Perikarditis führen. Auch wir verfügen über einen Fall von a. P. nach Cholecystitis, doch erscheint uns hier der hämatogene Weg als der wahrscheinlichere.

2. Während also die Tuberkulose *von* den Nachbarorganen auf das Perikard übergreift, ist es bei der zweiten Hauptgruppe, der „rheumatischen" Infektion, das Herz, das wohl fast immer mitbeteiligt ist. Wir wissen seit den grundlegenden Arbeiten ASCHOFFS, wie häufig auch bei intaktem Klappenapparat der Herzmuskel affiziert ist, aber auch die elektrokardiographischen Untersuchungen zeigen, wie frühzeitig, meist noch vor klinisch nachweisbaren Zeichen einer Endo- oder Perikarditis beim „Rheumatismus" das Myokard beteiligt ist. Es wird daher die Perikarditis, wenn sie „rheumatischen" Ursprungs ist, nur selten ohne Beteiligung des Endo- oder Myokards auftreten. Es wird dabei die Perikarditis als direkte Folge der Erkrankung des Endo- oder Myokards auftreten oder das Perikard hämatogen von der gleichen Eintrittspforte infiziert werden.

Es ist daher bei der „rheumatischen" Perikarditis die Ausbreitungsrichtung die umgekehrte wie die bei der Tuberkulose. *Vom* Perikard aus greift der Prozeß auf die Umgebung über. Es ist daher anzunehmen, daß bei dieser Form, abgesehen von der graduell verschiedenen, oft besonders intensiven Ausbildung der Perikardschwiele, vor allem die nächste Nachbarschaft des Herzens betroffen und herangezogen sein wird, das ist vor allem das Diaphragma, mit dem bekanntlich schon physiologischerweise das Perikard an gewissen Stellen, in wenn auch lockerer Weise fixiert ist. Die Verbindungen mit der vorderen und hinteren Thoraxwand und den Pleuren wird bei dieser Form eine weniger intime sein.

3. Auf *hämatogenem* Wege können die meisten schweren Allgemeininfektionen zur Perikarditis führen. Diese Erkrankungen werden, wie schon hervorgehoben wurde, seltener die Ursache für eine a. P. abgeben. Wir erwähnten schon, daß auch die „rheumatische" Perikarditis hämatogen entstehen kann, und es gilt dies auch für die Tuberkulose. Wir werden es dann mit jener Form der tuberkulösen Infektion zu tun haben, bei der gleichzeitig oder nacheinander mehrere seröse Häute erkranken (Polyserositis, Serositis migrans).

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß alle möglichen Übergänge vorkommen können: partielle und totale Obliterationen mit zarten Schwielen, die das Herz „wie ein lockerer Handschuh den Finger" (WENCKEBACH) umfassen, derbe Schwielenmassen, die nur mit Verletzung des Herzmuskels von demselben wegpräpariert werden können und ihn bis auf die Papillarmuskel durchwachsen, Kalkschalen, alles bei relativ lockerer Verbindung mit den Nachbarorganen. Derbste, fast untrennbare Verlötungen mit der Brustwand und den Nachbarorganen, die zu tumorähnlichen Bildern führen (SAUERBRUCH), isolierte, zarte und derbere Narbenstränge, ein äußerst buntes Bild. Diese Vielfältigkeit des anatomischen Bildes macht eine Einteilung, die nicht Ätiologie und Ausbreitungswege, sondern vor allem den morphologischen Endeffekt zur Grundlage hat, äußerst schwierig und kann sich nur auf relativ seltene Extremfälle beziehen. Doch wurden solche Einteilungen immer wieder versucht. Es kam dabei in der Hauptsache immer wieder auf die Unterscheidung zweier Hauptformen an.

Bei der einen (reine Concretio, innere Spielart VOLHARDS, Pericarditis adhaesiva interna LESCHKES, Fibrechie SACCONAGHIS) steht im Vordergrund die verschieden intensive Obliteration des Perikards und seine schwielige Verdickung. Eine Abart dieser Form ist das sog. Panzerherz. Bei der zweiten (Accretio, Mediastino-Perikarditis, äußere Spielart VOLHARDS, Pericarditis adhaesiva externa LESCHKES, Prosechie SACCONAGHIS) ist der Herzbeutel intensiv mit der Umgebung verwachsen. Wir werden des öfteren darauf zu sprechen kommen, wie schwierig eine Trennung dieser Formen in der Beurteilung der Pathologie und Symptomatologie ist. Aber auch anatomisch ist sie meist schwer durchführbar. Die Übergänge sind fließend. Bei der Accretio liegt fast immer auch eine Concretio vor. Bei der Concretio ist es *ein* Nachbarorgan, mit dem es, infolge der Intensivierung der schon normalerweise bestehenden Verbindungen, fast immer zur Verwachsung kommt: das Diaphragma.

Hier ist es nun Zeit, eine Tatsache zu erwähnen, die für die bisherige Bearbeitung der Probleme der a. P. von besonderer Wichtigkeit war. Die meisten Bearbeitungen dieser Frage stammen von Klinikern, die ihr Hauptaugenmerk den Problemen der Symptomatologie zugewendet haben. Bei den meisten Autoren war das ihnen zur Verfügung stehende Material klein. Bei vielen die Tendenz, ein bestimmtes Symptom oder eine Erklärung des klinischen Bildes oder schließlich eine Behandlungsmethode in den Vordergrund zu rücken, vorherrschend. Es fehlte die breite und wirklich eingehende anatomische Fundierung. Das bunte Bild der a. P. kann *statistisch* nur auf Grund breitester anatomischer Untersuchungen erfaßt werden. Es ist daher z. B. unzulässig, auf Grund von wenigen Beobachtungen verallgemeinernd zu entscheiden, welche Spielart die häufigste sei, ob bei den Fällen mit dem charakteristischen Stauungstypus das Bild der isolierten Perikardschwiele oder das der ausgiebigen Verlötung mit der Nachbarschaft prävaliert usw. Auch die Anschauungen über das Überwiegen der tuberkulösen oder der „rheumatischen" Genese beruhen auf kleinen, statistisch nicht verwertbaren Untersuchungsreihen.

Die Technik der anatomischen Untersuchungen muß, wenn sie wirklich verschiedene Probleme klären soll, gewissen Forderungen entsprechen. Hier ist die Richtung durch die Studie von ELIAS und FELLER vorgezeichnet, von deren Ergebnissen noch ausführlich zu sprechen sein wird.

Wenn schon für die Häufigkeit der verschiedenen Manifestationsformen und der ätiologischen Faktoren eine so weitgehende Divergenz der Anschauungen, verursacht durch kleines Beobachtungsmaterial, besteht, so gilt dies noch mehr für gewisse Spezialfragen. Die Obliteration des Perikards, die Verbindungen mit der vorderen und hinteren Brustwand und den Pleuren sind der Beobachtung leicht zugänglich. Viel schwieriger und daher auch kontroverser ist die so bedeutsame Frage des Verhaltens der großen Venen der unteren Körperhälfte, der Vena cava inferior und der Venae hepaticae. Zum Verständnis dieser Frage sind einige Bemerkungen über die normale Anatomie dieser Gefäße notwendig.

Während früher ein thorakaler Anteil der Vena cava inferior geleugnet wurde, ist er seit den Untersuchungen von LUSCHKA zweifellos. Die Länge dieses Stückes wird verschieden angegeben. Nach TANDLER ist sie beim Neugeborenen gering und nimmt im Laufe des Lebens zu. Es ist dabei zu beachten, daß erstens infolge der schiefen Einmündungsebene der Hohlvene die rechte hintere Wand länger ist als die linke vordere, zweitens, daß die Basis des Zwerchfells vorne

tiefer herunterreicht als hinten. Hierbei ist noch folgendes Verhalten von Wichtigkeit: Ich zitiere hier wörtlich aus TANDLER:

„Die Fibrosa des Perikards fasert sich an dem Umschlagsrand längs der Vena cava inferior auf, hauptsächlich zu beiden Seiten der Vene, während sie an der hinteren Wand weit weniger dicht gewebt, ohne scharfe Grenze in die Adventitia der Vene übergeht. Speziell rechts, dort wo sich die hintere Wand des Perikards am Seitenrand in die untere fortsetzt, also an der rechten Zirkumferenz der Vena cava inferior, sieht man fibröse Züge sehniger Natur vom Perikard bis an den Rand des Foramen quadrilaterum ziehen." Diese Fasern wurden als Ligamentum phrenico-pericardiacum dextrum bezeichnet. Links von der Vena cava inferior liegen einige Lymphdrüsen, die offenbar ihren Zufluß auch vom Perikard erhalten. Es ist also neben der vorderen Zirkumferenz des Herzbeutels, die fest am Diaphragma haftet, gerade die Gegend der Hohlvene, die eine stärkere Fixation des Herzbeutels an das Diaphragma zeigt.

An dieser Stelle sei an die Tatsache erinnert, wie groß die Kontaktfläche zwischen Herz und Zwerchfell normalerweise ist, und daß alle Herzteile daran beteiligt sind.

Von besonderer Wichtigkeit ist eine Frage, die von den meisten Autoren außer acht gelassen wurde: das Verhalten der Venae hepaticae.

HASSE hatte nachgewiesen, daß die Einmündung der Venae hepaticae in die Vena cava inferior beim Erwachsenen in den allermeisten Fällen supradiaphragmal gelegen ist. Die Einmündung erfolgt entsprechend der Verschiebung im Laufe des Lebens unter einem immer etwas spitzer werdenden Winkel. Dieser Befund wurde von ELIAS und FELLER durchwegs bestätigt, wobei diese Autoren genaue Messungen dieser intrathorakalen Abschnitte ausführen konnten.

Wie verhalten sich nun die großen Gefäße und insbesondere die Venen bei der a. P.? Schon bei jenem historischen Fall, bei dem v. GRIESINGER zum erstenmal den sog. Pulsus paradoxus gefunden hatte, ergab die von WIDEMANN mitgeteilte Autopsie folgendes: starre strangförmige Exsudate fanden sich in dem Gewebe, in welchen die großen Gefäße nach Verlassen des Perikards liegen. Die Venenstämme des oberen Mediastinums waren verengt, ebenso die Aorta ascendens, diese war überdies geknickt und teilweise um ihre Achse gedreht. Auch KUSSMAUL beschrieb derbe Stränge, die so angeordnet waren, daß bei jeder Inspiration das Sternum einen verengernden Zug auf die Aorta ausüben mußte. Er bezog auch den sog. Pulsus paradoxus auf diese inspiratorische Behinderung des Abflusses des Blutes vom Herzen. Es ist klar, daß die Venen infolge ihres geringeren Innendruckes und ihrer Dünnwandigkeit noch viel leichter einer Kompression, Abknickung oder Strangulierung unterliegen müssen als die Arterien. Diese Befunde wurden an dem oberen Mediastinum, das bei der üblichen Sektionstechnik viel leichter überblickt wird, erhoben. Wir müssen nun an die oben dargestellte Anatomie der supradiaphragnalen Abschnitte der Vena cava inferior und der Venae hepaticae erinnern. Da es bei jedem Fall von a. P. zu einer Intensivierung der beschriebenen Fixation des Perikards am Zwerchfell, die ja schon normalerweise immer in der Gegend der Durchtrittsstelle der Vena cava durch das Zwerchfell besteht, kommt, muß diese Stelle, so wie das intrathorakale Stück der Vena cava inferior mit der Einmündungsstelle der Venae hepaticae gewissermaßen im Brennpunkt des pathologisch-anatomischen Geschehens stehen.

So wurden auch Veränderungen an der Vena cava inferior von den verschiedensten Autoren gefunden, als erstem wohl von IMERWOL, der bei Kindern

Verengerungen der Vena cava inferior durch perikardiale Verwachsungen gefunden hat. Großes Gewicht legte O. Hess auf die von ihm bestätigte Einscheidung der Vena cava inferior in schwartige Massen. Er konnte auch ähnliche Veränderungen experimentell erzeugen, was nach ihm amerikanischen Autoren wiederholt gelang. Krehl, Romberg, Strümpell, Wenckebach haben ähnliche Beobachtungen gemacht. Schmieden und Churchill haben intra operationem eine Behinderung der Vena cava inferior nachweisen und auch erfolgreich beheben können. Sauerbruch schreibt: „Häufiger als man glaubt, kommt es bei chronischer perikardialer Schwielenbildung zu zwingenförmiger Einschnürung an der Vena cava inferior vor ihrem Eintritt in das rechte Herz. Hier kann allein durch Durchschneidung des Ringes die Stauung beseitigt werden. Kardiolyse in jeder Form würde unwirksam bleiben. Ein Fall von Sauerbruch ist wegen der uns jetzt beschäftigenden Frage, aber auch aus verschiedenen anderen Gründen für das Verständnis des pathologischen Geschehens so instruktiv, daß der Bericht über denselben auszugsweise wiedergegeben sei.

Man fühlt eine derbe, höckerige Geschwulst, die nach oben bis zur dritten Rippe sich erstreckt und nach unten in das Zwerchfell übergeht. Es läßt sich von diesem Tumor der Herzbeutel zunächst nicht isolieren. Langsam dagegen gelingt es, unter Zuhilfenahme des Messers und der Schere von einem kleinen Schnitt aus, den Herzbeutel von dem Callus, der sich zwischen ihn und das Zwerchfell legt, zu befreien. *Dabei fällt es auf, daß bei jeder Systole der Herzbeutel, soweit er noch mit diesen schwieligen Massen unten in Verbindung steht, an ihnen zerrt.* Im oberen Abschnitt der Wunde glückt es, den Herzbeutel in die Höhe zu heben. Der Herzbeutel wird eingeschnitten, er ist 4 mm dick, starr. Trotz vollständiger Obliteration gelingt es, die ganze linke und einen Teil der rechten Kammer abzulösen. Dabei wird festgestellt, daß die derben Tumoren zum Teil intra-, zum Teil extraperikardial im Mittelfellraum liegen. Diese callösen Massen sind mit Kalk inkrustiert. Nachdem die Befreiung des Herzens in größerer Ausdehnung beendet ist, wölben sich linke und rechte Herzkammer in der Diastole vor."

Der Fall kam ad Exitum. Bei der Autopsie zeigten sich ausgedehnte Verwachsungen mit mächtigen Kalkeinlagerungen an der Rückseite des Herzens. Die Epikrise Sauerbruchs lautete daher: schwere mechanische Behinderung der Herzarbeit durch Schwielen und Schwarten, die besonders an der Herzbasis und im Einmündungsgebiet der Vena cava inferior bestanden. *Die Sperre des Abflusses aus der unteren Hohlvene führte zu Stauungen, die jeder Therapie trotzten.*

Wenckebach und Ortner konnten je einen Fall beobachten, wo zwar die Vena cava inferior in derben Schwielenmassen lag, aber das Lumen derselben erweitert war. Einen ähnlichen Fall beobachteten Elias und Feller, allerdings mit gleichzeitig bestehender Tricuspidalinsuffizienz. Es wird noch zu erörtern sein, daß es von dem Zeitpunkte der Organisierung des perikardialen Exsudates abhängt, ob die Vena cava inferior in erweitertem oder verengtem Zustand in Schwarten eingebettet ist. Es sei aber schon hier vorweggenommen, daß auch ohne *mechanische* Einengung der Vena cava inferior, durch die auch bei diesen Fällen beschriebene Schwartenbildung, die Voraussetzung für sehr wichtige *funktionelle* Störungen gegeben ist.

Angesichts dieser zahlreichen positiven Beobachtungen ist es nicht ganz verständlich, wenn Schmieden und Fischer trotz ihrer oben erwähnten eigenen Erfahrung auf Grund von zwei Fällen, bei denen nichts über die Technik der Sektion mitgeteilt wird, wohl aber nach dem Operationsbefund in der kritischen Gegend schwere Veränderungen gefunden wurden, über diese Frage zur

Tagesordnung übergehen. Es wird über diese Frage bei der Diskussion dieser so wichtigen Arbeit noch eingehend zu sprechen sein.

Die Sektionstechnik ist für die Beurteilung der Veränderungen dieser Region, wie aus den Untersuchungen von ELIAS und FELLER hervorgeht, von entscheidender Bedeutung. Wenn man sich auch nicht bei jedem Fall des Härtungsverfahrens und der Untersuchung von Thoraxschnitten bedienen wird, so ist doch unbedingt genaue Präparation in situ zu verlangen. Bei der üblichen Sektion des Herzens kommen diese Verhältnisse nicht klar zur Darstellung. Nur so kann es erklärt werden, wenn erfahrenste Autoren über diese Frage eigentlich nur nach Literaturangaben berichten können (z. B. MÖNCKEBERG), und in den meisten Sektionsprotokollen von Fällen mit a. P. die großen Venen und ihr Verhalten gar nicht erwähnt werden.



Abb. 1. Fall 16 der Tabelle. Einengung der Vena cava inferior an der Einmündungsstelle der Venae hepaticae.

Noch schwieriger liegt die Frage der *Venae hepaticae,* deren mechanische Verhältnisse bei der a. P. vor ELIAS und FELLER überhaupt nicht beachtet wurden. Da die Venae hepaticae dünnwandiger sind als die Vena cava, und der in ihnen herrschende Innendruck ein niedrigerer ist, *müssen* sie einer Kompression oder Knickung noch zugänglicher sein als die Vena cava. Begünstigt wird dies auch durch die Art der spitzwinkligen Einmündung. Es ist also schon theoretisch zu postulieren, daß die Behinderung der Venae hepaticae noch häufiger ist als die der Hohlvene. Dementsprechend konnten ELIAS und FELLER nachweisen, daß es beim perikarditischen Exsudat früher zur Kompression der Lebervenen kommt. Diesbezügliche Untersuchungen bei der a. P. müßten an größerem Material vorgenommen werden. ELIAS und FELLER konnten bei einem Kinde, das an a. P. starb, nachweisen, daß die Vena hepatica sinistra vollkommen schwartig umscheidet und verengt war. Es ist dies eigentlich der erste erschöpfende pathologisch-anatomische Befund eines Falles von a. P. Bei einem meiner Fälle ergab die Autopsie, daß die Vena cava inferior gerade an der Stelle der supradiaphragmal einmündenden Venae hepaticae durch einen ins Lumen vorspringenden Kalksporn zirkulär eingeschnürt war (Abb. 1).

Da die a. P. aus einem perikarditischen Exsudat hervorgeht, und bei demselben die Kompression der Lebervenen noch frühzeitiger auftritt als die der Hohlvenen, ist bei Organisierung des Exsudates, aus dem ja die Schwielen entstehen, ein ähnliches Verhalten a priori anzunehmen.

Auch die Venae hepaticae können, wie ebenfalls von ELIAS und FELLER nachgewiesen wurde, in erweitertem Zustande in Schwarten eingebettet werden, wobei sich dann wieder die Voraussetzung für die später zu beschreibenden funktionellen Störungen ergibt.

All diese speziellen anatomischen Fragen harren noch einer wirklichen, eingehenden Bearbeitung. Dabei wären viele anatomische Stationen viel eher in der Lage, ein wirklich großes Material, das dem einzelnen Kliniker bei der immerhin seltenen Erkrankung auch in vielen Jahren nicht zugänglich sein kann, zur Grundlage einer klärenden Betrachtung zu verwenden.

Die pathologische Anatomie müßte folgende Fragen erschöpfend beantworten:

1. Häufigkeit der a. P.

2. Ätiologie und Häufigkeit der einzelnen ätiologischen Faktoren.

3. Wie oft ist die a. P. mit anderen schweren Erkrankungen des Endo- und Myokards oder anderer seröser Häute vergesellschaftet, und wie oft sind die erwähnten Erkrankungen nur unbedeutende Begleiterscheinungen.

4. Wie verhält sich die Häufigkeit der einzelnen Formen der a. P., d. i. im Extrem der isolierten Concretio und der schwersten schwieligen Mediastinoperikarditis unter Berücksichtigung und genauer Analyse der fließenden Übergänge. Und zwar

a) im allgemeinen, b) bei Fällen mit dem charakteristischen Stauungstypus.

5. Sich aus 4. ableitend, wie oft findet sich a. P. ohne den charakteristischen Stauungstypus, und bei welchen Formen ist das häufiger der Fall.

6. Genaueste anatomische Darstellung der speziellen Probleme, insbesondere der Beziehungen zwischen Herz und Zwerchfell, des Verhaltens der großen Venen, insbesondere der Vena cava inferior und der Venae hepaticae unter besonderer Berücksichtigung auch der Fälle mit fehlenden Stauungssymptomen.

7. Welche Grundlagen ergeben sich aus den anatomischen Befunden und aus der Statistik für die Einschätzung der einzelnen, für die Symptomatologie in Betracht zu ziehenden Faktoren.

Pathologische Physiologie.

Über die Art des Stauungstypus bei der a. P. herrscht weitgehende Übereinstimmung. Die der Stauung im Gebiete der Venae cavae lange vorauseilende hochgradige Stauung in der Leber, im weiteren Verlauf der hartnäckige Ascites, Symptome, die zur Bezeichnung perikarditische Pseudolebercirrhose geführt haben, die bei horizontaler Lage auftretenden Stauungen im Bereiche der oberen Hohlvenen, die starke Schwellung der seitlichen Halsvenen, der hohe Venendruck sind allgemein bekannt. Diese Übereinstimmung fehlt aber bei der Beurteilung der Ursachen dieser Phänomene. Auch hier haben die meisten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, gewisse Faktoren in den Vordergrund ihrer Betrachtungen gerückt und andere vernachlässigt oder negiert. Es sei nun versucht, diese Fehler zu vermeiden und alle Faktoren zu berücksichtigen, die uns für diese Frage von Bedeutung erscheinen.

Es seien die einzelnen Teilfaktoren in folgender Reihenfolge besprochen:

1. Behinderung des Abflusses vom Herzen. 2. Einfluß des veränderten Atemmechanismus. 3. Behinderung des venösen Schenkels. 4. Behinderung der Systole. 5. Behinderung der Diastole. 6. Störungen infolge von Myokardschädigung

als Folge der a. P. 7. Störungen infolge besonderer Lokalisation der patho logischen Veränderungen an einzelnen Herzabschnitten.

1. Behinderung des Abflusses vom Herzen.

Dieser Punkt hat ein mehr historisches Interesse. Bei der Beschreibung des sog. Pulsus paradoxus erwähnt KUSSMAUL neben der Verengerung der Venenstämme hochgradige Verengerungen und Knickungen der Aorta ascendens durch welche der Abfluß vom Herzen, insbesondere während der Inspiration behindert erschien. Diese Veränderungen an den großen Arterien kommen sicherlich nur selten vor.

2. und 3. Einfluß des veränderten Atemmechanismus und Behinderung des venösen Schenkels.

(Es wird aus den weiteren Ausführungen ersichtlich sein, warum die Besprechung dieser zwei Punkte gemeinsam erfolgen muß.)

Schon die Feststellung des sog. Pulsus paradoxus lenkte die Aufmerksamkeit auf die veränderte Beeinflussung des Kreislaufs durch die Atmung bei der a. P. als Folge der veränderten anatomischen Bedingungen. Die ursprüngliche Ansicht KUSSMAULs stützte sich auf die oben erwähnten anatomischen Befunde. Er nahm an, daß bei jeder Inspiration das Sternum infolge der starren Verwachsungen einen verengenden Zug an der Aorta ausüben müsse, also die Atmung infolgedessen den Abfluß vom Herzen hindere. Es zeigte sich, daß diese Beeinflussung eine intensivere und kompliziertere ist.

Es war wohl ein besonderer Zufall, daß fast gleichzeitig von anatomischer und klinischer Seite der Einfluß der Respiration auf den Kreislauf unter normalen und pathologischen Bedingungen eingehendst untersucht wurde, ich meine damit die schon früher erwähnte Studie von HASSE und die grundlegenden Untersuchungen von WENCKEBACH.

Es ist aus zahlreichen Gründen notwendig, auf diese Probleme genauer einzugehen.

Da die Ergebnisse von HASSE auf anatomischen Untersuchungen basieren, müssen wir an dieser Stelle noch einige anatomische Ergänzungen vorbringen.

Die Vena cava inferior zeigt von der (supradiaphragmal gelegenen) Einmündungsstelle der Venae hepaticae bis zur Einmündung in den rechten Vorhof eine Erweiterung des Lumens, den sog. *Bulbus venae cavae inferioris.* Die Entstehung dieser Erweiterung wird von HASSE aus noch näher zu erörternden Gründen durch funktionelle Momente erklärt. Mit dieser Annahme stimmt die, von ELIAS und FELLER hervorgehobene Tatsache überein, daß das Kaliber der Vena cava und der Vena hepaticae mit dem Alter zunimmt. Bezüglich der letzteren ist noch folgendes zu erwähnen. Die Einmündung der Lebervenen wandert im Laufe des Lebens nach oben. Beim Neugeborenen liegt sie in gewissen Fällen noch infradiaphragmal. Mit dieser Wanderung ändert sich auch der Einmündungswinkel in die Cava. Indem der Venenverlauf aus der Horizontalen mehr in die Senkrechte rückt, wird auch der Einmündungswinkel spitzer. All diese Momente müssen natürlich für das Abströmen des Blutes unter normalen und pathologischen Bedingungen von Bedeutung sein.

Es war dem Physiologen seit langem bekannt, daß die Atmung auf den Kreislauf und vor allem auf dessen venösen Schenkel einen fördernden Einfluß ausübt. Die inspiratorische Hebung des Thorax und das Abwärtsrücken des Zwerchfells erzeugt im Thorax negativen Druck. Die Intercostalräume werden eingezogen, während der knöcherne Thorax nicht nachgeben kann. Ein

erheblicher Teil des Zuges wirkt auf Herz und große Gefäße im Sinne einer Erweiterung und daher auch verstärkten Füllung. Es wird also während des Inspiriums Blut und Luft in den Thorax angesaugt und weniger Blut abgegeben.

Hinzu gesellt sich noch der sog. elastische Zug der Lungen. Diese befinden sich im Thorax in einem dauernden Zustande beträchtlicher elastischer Spannung, d. h. sie sind bestrebt, sich auf ein kleineres Lumen zusammenzuziehen. Sie üben dadurch auf Thoraxwand, Herz und Gefäße einen Zug aus, der sich an der ersteren im Sinne einer Zusammenziehung, auf letztere im Sinne einer Erweiterung auswirkt. Diese Kräfte wirken sich naturgemäß weniger an den muskelstarken Ventrikeln und dickwandigen Arterienhauptstämmen, am meisten an den Vorhöfen und Venen aus. Dieser elastische Zug ist einer der Faktoren, die zur normalen Diastole, insbesondere der Vorhöfe, beitragen.

Es war vor allem WENCKEBACH, der den wichtigen Anteil des Zwerchfells an diesen Vorgängen präzisiert hat. Durch das Hinunterrücken desselben während der Inspiration nimmt es an der Vergrößerung des Thorax Teil. Gleichzeitig wird aber dadurch der intraabdominelle Druck erhöht, was die Bewegung des Blutes gegen den Thorax unterstützen muß. Dies gilt besonders von der Leber, die ja direkt unter dem Zwerchfell liegt und durch dessen Bewegung, nach einem beliebten Beispiel, wie ein Schwamm ausgepreßt wird. Es war wieder HASSE, der darauf hingewiesen hat, wie rasch nach der Geburt mit dem Einsetzen der Atmung die unverhältnismäßig große Leber des Fetus verkleinert wird. Er glaubt, daß die Form der Leber und besonders des linken Leberlappens durch die einsetzende Zwerchfelltätigkeit plastisch verändert wird.

Für die Betrachtung der veränderten Verhältnisse und der pathologischen Bedingungen genügt nicht die einfache Feststellung, daß das Blut in den Thorax angesaugt wird, es ist vielmehr von großer Wichtigkeit, wie sich die *einzelnen Gefäßabschnitte* bei den Atemphasen verhalten. Es war wieder HASSE, der sich mit dieser Frage eingehend beschäftigte. Er konnte folgendes Verhalten feststellen (es sei der Einfachheit halber nur die gebräuchlichste Art des gemischten Atemtypus besprochen):

Die Hebung des Brustkorbes nach oben und vorne bewirkt durch die Hebung und Erweiterung des Perikards auch eine Erweiterung der oberen Hohlvene. Dadurch wird Blut in dieselbe angesaugt. Beim Exspirium staut sich das Blut vor allem im Gebiet der Vena jugularis interna an. Auf diese Rückstauung bezieht HASSE die Ausbildung des Bulbus venae jugularis. Bei reiner Bauchatmung wird diese Wirkung auf die obere Hohlvene natürlich eine geringere sein.

Viel wichtiger für uns, aber auch ungleich komplizierter, liegen die Verhältnisse bei der unteren Hohlvene.

Schon bei der rein thorakalen Atmung wird durch die Hebung des Brustkorbes das Zwerchfell angespannt und abgeflacht, noch mehr natürlich bei der gemischten und rein abdominellen Atmung. *Dadurch kommt es zu einer Erweiterung des unteren Perikardraumes und vor allem zu einer Erweiterung des Foramen venae cavae und damit auch zwangsläufig der Hohlvene. Infolgedessen kommt es in dieser Phase zu einer verstärkten Entleerung des Lebervenenblutes in die erweiterte Hohlvene.* Diese Entleerung wird begünstigt durch die direkte Pressung des Zwerchfells auf die Leber. Gleichzeitig kommt es infolge der Steigerung des intraabdominellen Druckes sowie durch direkten Druck der Leber und der Zwerchfellschenkel zu einer Verzögerung des Abflusses im

hypophrenischen Abschnitt der Hohlvene, sowie auch im Gebiete der Pfortader, die auch dem direkten Drucke der nach abwärts steigenden Leber unterliegt.

Bei der Ausatmung findet dann eine Rückstauung im Bulbus venae cavae inferioris und damit ein verminderter Abfluß aus den Lebervenen statt. Gleichzeitig, infolge des wegfallenden Druckes, ein verstärkter Zufluß zur Leber aus der Pfortader und im hypophrenischen Abschnitte der Vena cava. Dieses Wechselspiel erklärt auch die Ausbildung des Bulbus oder Lacus venae cavae inferioris.

EPPINGER hebt mit Recht hervor, wie zweckmäßig die Einrichtung ist, daß während der Inspiration, infolge der Drucksteigerung im Abdomen, der Blutstrom im hypophrenischen Abschnitt der Vena cava gehemmt wird. Die Menge des Blutes in den Lebervenen ist nicht viel geringer als die in der unteren Hohlvene strömende. Die beiden Blutströme könnten einander an der Vereinigungsstelle behindern. Das Zwerchfell soll nun der Regulator sein, dadurch, daß während der Inspiration das Blut aus der Leber, während der Exspiration das aus dem hypophrenischen Abschnitt der Cava günstigere Abflußbedingungen vorfindet.

Aber auch im Gebiete der Leber wird ein gewisser Rhythmus geschaffen. Während der Inspiration wird die Entleerung des Lebervenenblutes gefördert, der Zufluß zur Leber behindert, die Leber also verkleinert, während des Exspiriums der Abfluß gehemmt, der Zufluß gefördert, daher die Leber wieder mit Blut aufgefüllt.

Es sei aber noch folgender Umstand hervorgehoben, der Hilfsmechanismen gerade für den Abfluß aus der Leber erforderlich macht. Es ist klar, daß durch die Zwischenschaltung eines zweiten Capillarsystems in den venösen Schenkel zwischen Pfortader und Vena hepatica die vis a tergo in derselben geringer sein muß als im Bereiche der Vena cava inferior. Hierzu kommt noch die Klappenlosigkeit der Lebervenen, welche die Entstehungen von Stauungen begünstigt.

Wie man sieht, wird also durch die Atmung das Abströmen des venösen Blutes in verschiedener Weise reguliert und zwar im Sinne eines möglichst gleichmäßigen kontinuierlichen Abflusses. Wir werden bald sehen, wie wichtig diese Tatsachen für unsere Erwägungen sind. Wie verhält sich nun dieser Mechanismus bei der a. P. ?

Wir müssen hiebei zwischen der Beeinflussung des Herzens und der großen Gefäße unterscheiden.

Das Herz ist bei der a. P. nach allen Richtungen verankert, von festen Bindegewebsmassen umklammert. Es ist klar, daß diese üble Situation des Herzens durch die Inspiration verschlimmert wird. Die Crura des Zwerchfells üben schon physiologischerweise, dank der geschilderten intimen Beziehungen zum Perikard, einen gewissen Zug am venösen Teil des Herzens aus. Wenn aber das Herz breit mit dem Herzbeutel und damit mit dem Zwerchfell verwachsen ist, wird dieser Zug sich noch weit intensiver auswirken. Es sei nun hier gleich daran erinnert, daß, wie bei der Besprechung der pathologischen Anatomie nachdrücklich hervorgehoben wurde, diese Verwachsungen mit dem Zwerchfell naturgemäß auch bei der sog. „inneren Spielart" der a. P. vorhanden sein müssen. Bestehen nun außerdem fixe Verwachsungen mit der vorderen Brustwand, so kann das auch hier fixierte Herz dem gleichzeitigen Zwerchfellzug nicht folgen und wird in verschiedener Richtung gezerrt. Aber auch allein die

derben Schwielenmassen hindern das Herz, dem Zwerchfellzug zu folgen. Überdies würde, bei gleichzeitigem Zwerchfellzug und Hebung der vorderen Brustwand, zwischen derselben und dem Herzen, ein Raum mit negativem Druck entstehen. Dadurch ist die von WENCKEBACH beobachtete inspiratorische Abflachung der vorderen Thoraxwand zu erklären, die auch, wenn sie vorher nicht sichtbar war, nach erfolgter Rippenresektion um so deutlicher in Erscheinung tritt. So konnte ich dieses Phänomen bei einem vor vielen Jahren nach BRAUER operierten Falle besonders deutlich beobachten.

Es ist daher klar, daß aus der sonst fördernden Wirkung eine schwere Behinderung wird. Erst im Laufe des Exspiriums bessert sich der Zustand des Herzens, um in der Atempause die günstigste Phase zu erreichen. Durch diese Analyse kam WENCKEBACH zur Beschreibung des von ihm so benannten Pulsus paradoxus mechanicus. (Nach der von FISCHER und mir vorgeschlagenen Nomenklatur: WENCKEBACHscher Puls.)

WENCKEBACH hat auch dann darauf hingewiesen, daß es bei der a. P. mit der Zeit zur Insuffizienzerscheinung der Atmung kommt. Das Zwerchfell kann nicht mehr so tief herunterrücken, der Thorax, insbesondere in den vorderen Abschnitten nicht entsprechend gehoben werden.

In der Insuffizienz der Zwerchfellatmung infolge der häufigen, mit der a. P. vergesellschafteten Schwartenbildung, insbesondere der rechten Pleura, sah ORTNER den wichtigsten Faktor, vor allem der im Vordergrund stehenden Leberstauung. Wir kennen aber Fälle von a. P. mit dem charakteristischen Stauungstypus ohne rechtsseitige Pleuraschwarte, zahlreiche rechtsseitige Pleuraadhäsionen, sogar Zwerchfellähmung ohne nennenswerte Leberstauung. Ja es kann Zwerchfellähmung durch Ausschaltung der störenden Zugwirkung sogar erwünscht sein. Auf einzelne dieser Momente hat auch POLLITZER bereits hingewiesen.

Die bisher geschilderten, insbesondere von WENCKEBACH analysierten Störungen, beziehen sich vor allem auf die Behinderung des Herzens durch die Atmung. Wie verhalten sich nun die großen Gefäße?

Für das Stromgebiet der oberen Hohlvene ist die Behinderung durch die Atmung mit der inspiratorisch noch stärker hervortretenden Schwellung der seitlichen Halsvenen, einem führenden Symptom der a. P., leicht zu demonstrieren.

Ungleich komplizierter liegen die Verhältnisse für die untere Hohlvene.

Es ist interessant, daß WENCKEBACH, der die Arbeit HASSES erst nach Niederschrift seiner Publikation zu Gesicht bekam, schon die Einwirkung auf die Vena cava inferior ins Auge faßte. Er nahm an, daß durch die Zwerchfellbewegung bei bestehenden Verwachsungen, die Vena cava inferior an ihrer Durchtrittsstelle durch das Zwerchfell gezerrt und verengt, also mechanisch behindert wird, und dadurch das Blut in die klappenlosen Venae hepaticae hineingedrängt wird. Dabei nahm WENCKEBACH noch die Mündungsstelle der Venae hepaticae unterhalb des Zwerchfells an. Er konnte nur in einer Schlußbemerkung auf die Bedeutung der ihm nachträglich bekanntgewordenen Arbeit HASSES, hinweisen. In den späteren Publikationen, die sich mit anderen Gesichtspunkten dieser Frage beschäftigten, ist WENCKEBACH auf diese Seite des Problems nicht mehr eingegangen. Auch EPPINGER, der im wesentlichen die Anschauungen WENCKEBACHS bestätigt, hält ungenügende und unzweckmäßige Zwerchfelltätigkeit, insbesondere auch die von WENCKEBACH angenommene

Knickung der Vena cava inferior für einen wesentlichen Faktor der Stauungsleber bei der a. P. Aber auch EPPINGER, der die Ergebnisse HASSEs eingehend bespricht, bestätigt und sie zum Ausgangspunkt seiner Betrachtungen über die Beeinflussung des Kreislaufs unter *physiologischen* Bedingungen macht, hat in seinen Ausführungen über die Concretio nicht die Folgerungen für die *Pathologie* gezogen.

Es sei daher in folgendem versucht, aus diesen Ergebnissen die Schlüsse für die pathologischen Verhältnisse bei der a. P. zu ziehen.

Die WENCKEBACHsche Erklärung des Stauungstypus bei der a. P. ist aus zwei Gründen nicht vollkommen befriedigend. Erstens kann bei supradiaphragmaler Einmündung der Venae hepaticae die Behinderung der Cava an ihrer Durchtrittsstelle nicht die so starke Stauung in den Lebervenen erklären, und zweitens wäre das charakteristische Bild des Ascites praecox nicht ganz verständlich, sondern es wären schon früher beträchtlichere Stauungen in der Peripherie zu erwarten.

Wir wollen zunächst von der mechanischen Behinderung durch Knickungen, Abschnürungen usw. absehen und vor allem die veränderten dynamischen Verhältnisse mit ihren Auswirkungen ins Auge fassen.

Wir sahen, daß unter physiologischen Verhältnissen der verstärkte Abfluß des Blutes aus den Lebervenen durch folgende Momente ermöglicht wird: Inspiratorische Erweiterung des Foramen venae cavae, Erweiterung des unteren Herzbeutelraumes, infolgedessen Erweiterung des Bulbus und Lacus venae cavae inferioris. Ich erinnere auch, daß es während der Inspiration zu einer Anstauung im hypophrenischen Abschnitte der Cava inferior und im Pfortaderbereiche kommt. *Es ist natürlich ohne weiteres klar, daß bei Obliteration und Verschwartung des Herzbeutels, bei Verwachsung des Herzens mit dem Zwerchfell und Schwartenbildung in der Umgebung des Bulbus venae cavae inferioris, dieser Mechanismus unmöglich gemacht wird, und daher die inspiratorische Begünstigung des Abflusses aus der Vena hepatica wegfallen muß.* Diese Störung des für den Abtransport des Blutes aus der Leber so wichtigen Mechanismus ist daher unabhängig davon, ob eine dauernde, oder nur während der inspiratorischen Atemphase auftretende Strangulation der Vena cava inferior vorliegt oder nicht.

Während des Exspiriums soll der Zustrom aus der Pfortader in die Leber verstärkt werden. *Der genügende Abfluß aus der Pfortader zur Leber setzt aber den in der vorangegangenen Inspirationsphase verstärkten Abfluß der Lebervenen voraus.*

Gleichzeitig erfolgt während des Exspiriums ein verstärkter Abfluß aus den hypophrenischen Abschnitten der Cava. Dieser wird, wenn nicht eine schwere Verengerung der Vena cava inferior vorliegt, weniger behindert sein, weil er weniger auf die Erweiterung des Bulbus venae cavae angewiesen ist, die vis a tergo in der Cava größer ist und der physiologischerweise verstärkte Abfluß in eine Atemphase fällt, in der die Behinderung durch die veränderten Bedingungen bei der a. P. viel weniger Geltung haben wird.

Wir sehen, daß die gleichmäßige Kontinuität des Blutstromes in allen Atemphasen schwer gestört ist, und aus dieser Störung allein bereits die Elemente der hepatalen und portalen Stauung gegeben sind. *Es ist dann klar, daß jede weitere Erschwerung der Blutzirkulation durch mechanische Behinderung der Venen, sowie durch direkte Störung der Herztätigkeit sich im Sinne einer Potenzierung*

der jetzt dargestellten Verhältnisse geltend machen wird, wobei aber mit diesem Mechanismus bereits die Grundlage und Richtung des charakteristischen Stauungstypus der a. P. gegeben erscheint.

Durch die Störung der gleichmäßigen Kontinuität des Blutstromes ist neben der direkten Behinderung des Herzens die inspiratorische Verschlechterung der Herzfüllung zu erklären, was für die Erklärung des sog. Pulsus paradoxus von Bedeutung ist.

Jede *mechanische* Behinderung der Vena cava und insbesondere der Venae haepaticae wird selbstverständlich die soeben geschilderten Störungen weitgehendst potenzieren.

Wir haben auch erwähnt, daß auf die Verhältnisse der Venae hepaticae trotz der Untersuchung von HASSE, vor ELIAS und FELLER viel zu wenig geachtet wurde. Diese Autoren konnten zeigen, daß es bei Flüssigkeitsansammlungen im Perikard, bei noch geringer Kompression der unteren Hohlvene, zu ausgesprochenerer Verengerung der Lebervenenostien kommt. Bei größeren Ergüssen wird die Vena cava inferior beträchtlich, die Lebervenen noch ausgiebiger betroffen. Damit ist die bei der Pericarditis exsudativa schon sehr frühzeitig in Erscheinung tretende, beträchtliche Leberstauung befriedigend erklärt worden. Diese Autoren nennen daher diesen Stauungstypus peripheren oder Venenstauungstypus. Es ist klar, daß es nun für das weitere Verhalten entscheidend sein wird, in welchem Stadium es zur Organisierung des Exsudates kommt, aber auch, daß die Häufigkeit der Verengung der Venae hepaticae a priori zu postulieren ist.

Wenn die Organisierung des Exsudates in einem Zeitpunkte erfolgt, wo die Exsudatmenge noch gering war, und daher eine Kompression noch nicht stattgefunden hatte, oder wenn infolge von Erscheinungen von Herzinsuffizienz oder von Klappenfehlern des rechten Herzens der Innendruck in den Venen ein gesteigerter war, kann die Vena cava und auch die Lebervenen im normalen oder sogar erweiterten Zustand in Schwarten eingebettet sein. So fanden ELIAS und FELLER bei einem Fall von gleichzeitig bestehender Tricuspidalinsuffizienz die Vena cava erweitert. Dadurch sind die bereits erwähnten, von WENCKEBACH und ORTNER in manchen Fällen gefundenen Erweiterungen verständlich. Bei diesen Fällen beherrscht aber meist die pathologische Veränderung, die zum erhöhten Innendruck geführt hat, das klinische Bild, z. B. die Tricuspidalinsuffizienz. ELIAS und FELLER konnten in einem Fall von a. P. auch zeigen, daß bei nicht verengerter Vena cava die Lebervenen verengt gefunden wurden.

Auch das Verhalten der Lebervenen wird von verschiedenen anatomischen Umständen abhängen. Erstens kann ausnahmsweise eine subdiaphragmale Mündung dieselben vor einer Kompression schützen, aber auch dann kann es noch zu intrahepatalen Kompressionen der linken Lebervene kommen.

Wie schon erwähnt, ist auch ohne mechanische Verengerung die Bedingung der Leberstauung durch die geschilderten *funktionellen* Störungen gegeben. Es ist aber naheliegend, daß schon geringe Kompression der Lebervenen diese Störung weitgehend verschlimmern wird. Dem entsprechen Befunde von ELIAS und FELLER, daß bei Erweiterung der Hohlvene und der Lebervenen die Leberstauung keine so hohen Grade erreichte.

Hierzu kommt nun folgendes. Wir müssen auch für die *mechanische* Behinderung im supradiaphragmalen Abschnitt funktionelle Momente in Betracht

ziehen, d. h. daß bestehende Verengerungen verschlimmert bzw. erst ausgelöst werden durch Faktoren, die auf die in Betracht kommenden Verhältnisse Einfluß haben. Das sind die Atmung und auch die Herzsystole. Es ist leicht verständlich, daß bei bestehenden Verwachsungen die Inspiration etwa bestehende Verengungen verstärken wird, und zwar ist anzunehmen, daß die von WENCKEBACH supponierte Behinderung der Vena cava noch mehr für die Lebervenen zur Geltung kommen wird. Wenn die Lebervenen an der Einmündungsstelle durch Schwarten beengt sind, so wird auch die bei der Atmung eintretende Änderung des Einströmungswinkels zu Störungen führen können.

Dasselbe gilt auch von der Herzsystole. Durch dieselbe wird infolge der fixen Verwachsungen jedesmal ein Zug am Diaphragma ausgeübt. Ich verweise hier auf die von mir wiedergegebene Schilderung von SAUERBRUCH und auf die Röntgenbefunde von E. SMITH, der die starke pulsatorische Traktion des Zwerchfells bei der a. P. beschrieben hat. Hierdurch wird wieder an den uns interessierenden Gefäßen gezogen und gezerrt. Insbesondere gilt dies für die in die Inspirationsphase fallenden Systolen.

All diese Faktoren müssen auch für die „innere Spielart" Geltung haben, findet man ja gerade bei dieser Form besonders derbe Verlötungen der in Betracht kommenden Region.

Wir sehen, daß durch mechanische Faktoren die Folgen der früher geschilderten Abflußverhältnisse noch wesentlich und zwar gleichsinnig unterstrichen werden.

Wir hoffen in diesem Kapitel gezeigt zu haben, daß es in den meisten Fällen von a. P. aus dynamischen und mechanischen Gründen zu einer schwerwiegenden Behinderung des venösen Zuflusses, vor allem im hepatoportalen Schenkel kommen muß, daß hiermit die Grundlage für den charakteristischen Stauungstypus erklärt erscheint, ohne daß wir bis jetzt gezwungen waren, die natürlich sehr bedeutungsvolle, noch ausführlich zu beschreibende Störung der Herztätigkeit heranzuziehen, so daß der Stauungstypus der a. P. aus extrakardialen Gründen befriedigend zu erklären ist.

4. Störung der Herzsystole.

Nachdem wir nun die extrakardialen Faktoren bei der Pathologie der a. P. besprochen haben, wenden wir uns der Frage zu, welche Störungen sich am Herzen selbst auswirken. Wir beginnen mit der Besprechung der Behinderung der Herzsystole.

Wir haben schon besprochen, daß der elastische Zug der Lungen, insbesondere während der Inspiration, die systolische Zusammenziehung des Herzens schon unter physiologischen Umständen behindert. Um wie große Kräfte es sich dabei handelt, geht aus den Messungen von PFUHL hervor, der bei ruhiger Inspiration einen Zug von 4,6 kg, bei forcierter Inspiration von 14,8 kg annimmt. Es scheint unter normalen Umständen das Perikard einen regulierenden Faktor in der Auswirkung dieser Zugkraft darzustellen. Daß sich dieser Zug bei fixer Verwachsung des Herzens mit dem Perikard und seiner Umgebung noch stärker auswirken wird, ist ohne weiteres verständlich. Es wird die Intensität der Beeinträchtigung der Systole unter normalen Umständen von der Stärke der Wandmuskulatur abhängen, unter pathologischen außerdem von der Intensität der Verwachsungen am betreffenden Herzabschnitt. Dieselben sind gewöhnlich am intensivsten am rechten Herzen und an der Facies diaphragmatica. Diese

Behinderung wird sich daher vor allem am rechten Vorhof, an Teilen des rechten Ventrikels, weniger am linken Vorhof, am wenigsten am linken Ventrikel auswirken.

Diese Mehrarbeit, durch die Überwindung des elastischen Zuges der Lungen, wird noch verstärkt werden, wenn sich das Zwerchfell kontrahiert und die Systole diesem Zug entgegenwirken muß. WENCKEBACH nahm an, daß diese Behinderung sich vor allem dann auswirken muß, wenn das an die vordere Brustwand fixierte Herz diesem Zug nicht folgen kann. Wie ich aber schon erwähnt habe, wird das Herz schon durch die schwartige Umklammerung, dann durch hintere und seitliche Verwachsungen sowie durch den sonst zwischen Herz und vorderer Brustwand entstehenden Raum mit negativem Druck gehindert, diesem Zug zu folgen.

Es kommt nun hinzu und ich verweise hier nochmals auf die Darstellung SAUERBRUCHs und auf die zitierten Röntgenbefunde, daß das Herz, nicht nur vom Zwerchfell gezogen wird, sondern selbst an dem Zwerchfell und damit auch an den am Zwerchfell befestigten Abdominalorganen ziehen und zerren muß. Es gilt dies nicht nur, wie REHN annahm, für den rechten Ventrikel, sondern für alle Herzabschnitte.

Alle diese Faktoren gelten natürlich auch für die „innere Spielart", wenn auch die Behinderung der Systole und die daraus erwachsene Mehrarbeit noch verstärkt wird, wenn feste Adhäsionen mit der vorderen Brustwand bestehen.

Ich möchte nun auf einen weiteren Punkt hinweisen, der meiner Meinung nach von großer Wichtigkeit ist. Die systolische Bewegung des Herzens ist ein äußerst komplizierter Vorgang. Die Kammer-Vorhofsgrenze, die in der Diastole eine quer gelagerte Elipse darstellt, wird bei der Systole zu einer mehr kreisförmigen Figur verwandelt. Hiebei wird der große Durchmesser der Figur verkleinert, der kleine vergrößert und daher die Vorderfläche des Herzens der Brustwand genähert. Dabei wird auch die Atrioventrikulärfurche hinuntergezogen, wodurch wieder die Systole des Ventrikels zur Erweiterung des Vorhofes beiträgt. Die Kammern, die in ihren Erschlaffungsperiode mit ihrer Spitze schief abwärts und mit ihren Längsdurchmesser geneigt sind, stellen sich bei der Systole als fast regelmäßiger Kegel mit der Achse annähernd senkrecht zur Grundfläche. Dabei wird die Herzspitze von unten und hinten, nach vorne und oben gehoben und preßt sich systolisch erhärtet in den Zwischenrippenraum (Spitzenstoß). Gleichzeitig machen die Herzkammern eine leichte spiralige Rollung um ihre Längsachse, wodurch die Herzspitze etwas mehr von hinten nach vorne gebracht wird, wobei zugleich ein größerer Streifen der linken Kammer sich nach vorn wendet.

Diese Revolutionen des Herzens sind nur möglich, weil es in einer schlüpfrigen, dünnen nachgiebigen, serösen Hülle liegt. Richtung und Art dieser Bewegungen sind nun sicherlich für den Effekt der systolischen Kontraktion von großer Wichtigkeit. Hängt doch wieder die Füllung und Entleerung der einzelnen Herzabschnitte von einer optimalen Einstellung dieser Teile zueinander ab. Kommt es nun zu einer schwieligen Umklammerung des Herzens, wird diese physiologische Veränderung der Herzform auf kaum zu überwindende Widerstände stoßen. Das Herz wird sich daher hauptsächlich in seiner Längsachse kontrahieren können. Wir verstehen nun, warum bei der a. P. der Spitzenstoß meistens fehlt. Es ist dadurch auch erklärt, warum bei noch nachgiebigerem Thorax auch ohne ausgedehnte Verwachsungen mit der vorderen Brustwand, eine systolische Einziehung zustande kommen kann. Oft kann dieselbe bei entsprechend feinen Instrumenten graphisch registriert werden, auch wenn sie den Nachweis durch Inspektion und Palpation nicht geben (Abb. 3a, S. 596).

Es wird einfach der Thorax durch den atmosphärischen Druck in den infolge der Verkürzung des Herzens entsprechenden Raum hereingedrückt werden. Kann der Thorax diesem Druck nicht folgen, dann wirkt auch der in diesem Raum entstehende negative Druck der systolischen Verkürzung des Herzens entgegen, vor allem in der inspiratorischen Phase in der, wie bereits erwähnt, auch dadurch das Herz gehindert wird, dem Zug des Zwerchfells zu folgen.

Wir verstehen auch, warum wir nach der BRAUERschen Operation oft eine noch viel ausgiebigere Einziehung des Haut-Fleischlappens sehen können.

Bei dieser, in veränderter Richtung erfolgenden Verkürzung, muß nun der Widerstand der starren, fixen Schwielenmassen überwunden werden.

Alle diese Faktoren werden für gewöhnlich von dem muskelstärksten linken Ventrikel am ehesten überwunden, schlechter vom rechten, am schwierigsten ist die Überwindung dieser Widerstände für die Vorhöfe.

Diese hier geschilderten Verhältnisse erklären auch die meist fehlenden, oft nur am linken Herzrand eben sichtbaren Pulsationen des Herzschattens im Röntgenbilde und die scheinbar völlige Unbeweglichkeit des Herzens, die auf den Operateur immer den größten Eindruck macht. Wenn man die Schilderung vieler Operationen von a. P. und vor allem der Entrindung des Herzens liest, wiederholt sich immer wieder die Darstellung der völligen Unbeweglichkeit des Herzens. Wenn man dieses Bild selbst einmal gesehen hat, begreift man auch das Eindrucksvolle dieser scheinbaren Leblosigkeit. Sie ist erklärt durch das Fehlen der normalen Revolution des Herzens während der Systole und die veränderte Richtung der systolischen Verkürzung. Diese wird nun einfach vom Schwielenpanzer verdeckt. Natürlich muß diese Unbeweglichkeit eine scheinbare sein, denn schließlich leben die Träger dieser Schwielen ja. Trotzdem haben diese Beobachtungen, wie wir im nächsten Kapitel sehen werden, zu Ansichten geführt, die ein Leben des Befallenen eigentlich ausschließen würden. Wird nun während der Operation der Schwielenpanzer schrittweise entfernt, so bäumen sich die befreiten Herzteile wieder auf und können wieder, wenigstens zum Teil, ihre physiologischen Bewegungen ausführen. Und vom Ausmaß der Systole hängt, wie wir sehen werden, auch das Ausmaß der Diastole ab. Es ist hiermit die Behinderung des physiologischen Ablaufes der Systole, die an dem leblosen Eindruck des Herzens bei der a. P. sicherlich im hohen Maße beteiligt ist.

Zusammenfassend müssen wir folgende Momente berücksichtigen, die eine bedeutsame Erschwerung der Systole verursachen:

1. Der behindernde Einfluß der Atmung, insbesondere auch des Diaphragmas. 2. Die Last des Diaphragmas und der Baucheingeweide, die vom Herzen systolisch gehoben werden müssen. 3. Die Störung der Systole durch Behinderung der physiologischen Veränderungen der Herzform und die Veränderung der Richtung der Herzkontraktion. 4. Die direkte Behinderung durch die fixen Schwielen. 5. Die Verwachsungen mit der vorderen Brustwand.

Nur die zuletzt erwähnte Art der systolischen Behinderung fällt bei der „inneren Spielart" VOLHARDS, wenn die Verwachsungen mit der vorderen Brustwand bei ihrer reinsten Ausbildung gänzlich fehlen, weg. Alle anderen Momente, insbesondere die unter 2—4 erwähnten, werden bei der reinen schwieligen Umklammerung ebenso, vielleicht sogar noch mehr ins Gewicht fallen.

Auf Grund der Untersuchungen von KEITH, die auch von TANDLER bestätigt wurden und die behaupten, daß bei der Vorhofssystole benachbarte Vorhofsabschnitte sich aneinanderlegen und dadurch in der Funktion einer Klappe ähnlich das Rückströmen in die Venen verhindern, nahm REHN an, daß es infolge der Behinderung der Vorhofssystole zu einer Störung dieses Mechanismus kommen könne. REHN führt als Argument auch an, daß in gewissen Fällen bei der a. P. ein positiver Venenpuls vorkommt. Diese Theorie REHNs wurde auch von SCHMIEDEN und FISCHER übernommen.

Abgesehen davon, daß der positive Venenpuls bei der a. P. fast nie vorkommt, beruht diese Argumentation auf einem Irrtum. Wenn die Annahme REHNs stimmen würde, dürften wir keinen positiven, sondern einen aurikulären oder negativen Venen- und auch Leberpuls erwarten. Wie verhält sich nun der Venenpuls bei der a. P.? FRIEDREICH hat bekanntlich auf den diastolischen Kollaps der Halsvenen bei dieser Erkrankung hingewiesen. Schon WENCKEBACH, RIEGEL, v. ROMBERG u. a. haben gezeigt, daß dieses Symptom nicht konstant und nicht für die a. P. charakteristisch ist. Wenn die Auffassung REHNs zu Recht bestehen würde, müßten wir regelmäßig oder mindestens sehr häufig eine hohe Vorhofzacke im Venenpuls sowie einen aurikulären Leberpuls finden. VOLHARD hat zwar bei mehreren Fällen von chronischem Perikardialexsudat einen sehr intensiven Leberpuls gefunden, den er aber nicht mit einem Zurückschleudern von Blut aus dem Vorhof, sondern durch Anstauung der Blutwelle infolge der verstärkten Systole des hypertrophischen Vorhofs zu erklären versucht. Diese Erklärung konnte nicht voll befriedigen und es hat schon JAGIC darauf hingewiesen, daß beim Zustandekommen des Leberpulses bei diesen Fällen noch andere Faktoren mitspielen müssen. So fand JAGIĆ bei einem seiner Fälle als Ursache ein offenes Foramen ovale. Aber abgesehen von der Erklärung dieses Phänomens ist es als durchaus nicht häufig zu bezeichnen. Auch darauf hat schon JAGIĆ hingewiesen. Aber auch die meisten anderen Autoren, ja VOLHARD selbst in seinen späteren Publikationen, sowie SCHMIEDEN und FISCHER erwähnen dieses Symptom gar nicht. An meinem Material konnte nur zweimal ein aurikulärer Leberpuls nachgewiesen werden, davon einmal nur graphisch (Abb. 3b, S. 596). Dabei kann eine nennenswerte Leberpulsation bei der Größe des Organs bei der a. P. der Beobachtung nur schwer entgehen.

Aber auch eine hohe Vorhofszacke im Venenpuls ist bei der a. P. sehr selten. Wie R. FISCHER hervorhebt, hängt die Höhe des Venenpulses auch von der Geschwindigkeit der Strömung in der Vene ab. Nun ist die Strömungsgeschwindigkeit bei der a. P. eine sehr geringe und dem entspricht auch ein Venenpuls bei dem *alle* Ausschläge sehr niedrig sind.

Schon normalerweise wird während der Vorhofssystole die Blutströmung im venösen Schenkel verlangsamt und werden daher die herznahen Venen etwas angestaut. Dem entspricht die normale Vorhofszacke des Venenpulses. Nach den experimentellen Untersuchungen von FRANK und RIHL scheint auch unter physiologischen Umständen etwas Blut in die dem Herzen nächst gelegenen Abschnitte zurückgeworfen zu werden. Die Seltenheit einer hohen Vorhofszacke und des Leberpulses spricht dagegen, daß die Störung dieses Mechanismus bei der a. P. eine wesentliche Rolle spielt. Wir wissen übrigens, daß bei Fällen mit paroxysmaler Tachykardie es wegen fortwährender Vorhofspfropfung zu sehr intensivem Leberpuls kommt, ohne daß deswegen eine nennenswerte

Leberstauung zustande kommen muß. Es müßte daher schon eine sehr intensive Pulsation sein, wenn sie beim Zustandekommen der Stauung eine größere Rolle spielen sollte. Eher kann sie, worauf JAGIC hingewiesen hat, die Bildung sekundärer, cirrhotischer Prozesse begünstigen.

Jedenfalls kann der durchaus unbewiesenen Störung des Abschlusses des rechten Vorhofes gegen die Venen, keine wesentliche Bedeutung für die Stauung bei der a. P. zukommen. Wohl aber begünstigt die eingehend beschriebene Störung der Vorhof- und Ventrikelsystole und die dadurch bedingte mangelhafte Entleerung, daß die schon durch die mechanische und funktionelle Behinderung der Blutströmung in den großen Venen gegebene Stauung, in der bereits durch dieselbe vorgezeichneten Richtung wesentlich verstärkt wird.

Die langandauernde Behinderung der Systole führt, ähnlich wie bei anderen Herzerkrankungen, zur allmählich progredienten Insuffizienz des Herzmuskels. Diese wird einerseits die durch Störung des venösen Schenkels gegebene Stauung potenzieren, andererseits aber zur fortschreitenden Stauung in der Peripherie führen. *Wir können daher aus dem Symptom von höhergradigen peripheren Ödemen entweder auf das Bestehen schwerer mechanischer Behinderung der Vena cava inferior, oder auf fortgeschrittene muskuläre Insuffizienz schließen.* Es wird sich erweisen, daß diese Frage für die Therapie und zwar für den Operationsplan von großer Wichtigkeit ist.

Es ist eigentlich merkwürdig, daß die Behinderung der Systole bei der a. P., die, wie wir gesehen haben, sicherlich eine sehr bedeutungsvolle ist, so verschieden in ihrer Wertigkeit eingeschätzt wurde. Wir wollen daher kurz diesbezügliche Meinungen der Autoren erwähnen.

Wie schon erwähnt, legt REHN besonderen Wert auf die Störung der Systole. HEUBNER schreibt von „Hindernissen die alles übersteigen, was sonst dem Herzen als Widerstand erwachsen kann". Die Annahme der systolischen Behinderung durch die Verwachsungen der vorderen Brustwand brachte BRAUER zur Konzeption seiner Operationsmethode. Französische Autoren, wie z. B. ROUSLACROIX, sehen auch in der Behinderung der Systole einen wesentlichen Faktor. PICARD, ein Schüler REHNS, der (aus der Klinik SCHMIEDENS, allerdings noch vor dessen Publikationen über diesen Gegenstand), eine Mitteilung über die Operation eines Falles veröffentlicht hat, geht sogar soweit, in der Behinderung der Systole des linken Ventrikels die alleinige Ursache für die Kreislaufinsuffizienz zu sehen und erklärt damit auch den für die a. P. charakteristischen Stauungstypus. Wenn seine Erklärung zu recht bestehen würde, müßte jede Linksinsuffizienz zum perikardialen Stauungstypus führen und wir wissen ja, daß dies nicht zutrifft. Im Gegensatz zu diesen Autoren halten VOLHARD und mit ihm SCHMIEDEN und FISCHER, POLLITZER und die meisten Autoren, die in den letzten Jahren, anläßlich von operierten Fällen über diesen Gegenstand Mitteilungen veröffentlicht haben, die systolische Behinderung für einen unwesentlichen Faktor. Mit diesen Anschauungen werden wir uns im nächsten Kapitel noch ausführlich zu beschäftigen haben. Voll eingeschätzt hat die Behinderung der Systole vor allem WENCKEBACH, mit ihm auch ELIAS und FELLER.

Die Ursache, warum die Behinderung der Systole eine so verschiedene Beurteilung gefunden hat, liegt wohl in der Frage der Verwachsungen mit der vorderen Brustwand. Ebenso wie die systolische Einziehung, das diastolische

Vorschleudern der Brustwand, das WENCKEBACHsche Atmungsphänomen der Abflachung der vorderen Brustwand, als führende, ja als einzig sichere Symptome für die Diagnose galten, wurden auch die Verwachsungen mit der vorderen Brustwand als wesentlichster Faktor für die Pathogenese der klinischen Erscheinungen angesehen. Das Bestehen dieser Symptome galt vor allem auch als entscheidend für die Frage der Indikationsstellung zur BRAUERschen Operation. Wir verstehen auch, daß BRAUER und andere Autoren das Bestehen von schweren klinischen Erscheinungen bei der „reinen Concretio" als unsicher angesehen haben.

Es lag dies neben der theoretischen Einstellung auch am — immer ja relativ kleinen — Material einzelner Beobachter. Fehlten die Brustwandphänomene und die Adhäsionen mit der vorderen Brustwand, in einer Reihe von Fällen, so wurde auch gleich die Bedeutung der „äußeren Spielart" im allgemeinen, der systolischen Behinderung im besonderen, gering eingeschätzt. *Es war daher meiner Meinung nach für die Beurteilung dieser Frage wichtig, darauf hinzuweisen, durch welche Mechanismen die Systole bei der a. P. auch ohne Bestehen von Adhäsionen der vorderen Brustwand behindert wird, die große Bedeutung dieser Störung zu beweisen, aber auch darzulegen, daß wir es hier nur mit einem, wenn auch sehr wichtigem Teilfaktor eines komplexen Mechanismus zu tun haben.*

5. Behinderung der Diastole.

Wir kommen nun zur Besprechung der Behinderung der Diastole.

Wir müssen auch hier einige physiologische Bemerkungen vorausschicken. Die Diastole, in der die einzelnen Herzteile, welche ihren Inhalt in der systolischen Phase entleert haben, wieder mit Blut gefüllt werden, ist bekanntlich *kein aktiver Muskelvorgang,* sondern die Resultante verschiedener, zur Erweiterung der Herzteile beitragenden Teilfaktoren. Es sind dies:

a) Die Elastizität der kontraktilen Muskelelemente, die immer bestrebt sind, nach erfolgter Kontraktion zu ihrer Ausgangs-Ruhestellung zurückzukehren. b) Der elastische Zug der Lungen. c) Das Nachströmen, des während der Systole etwas angestauten venösen Blutes.

ad a) Es geht schon aus der Definierung dieses Punktes hervor, daß sowohl Systole, als auch die Diastole in ihrem Ausmaße weitgehendst voneinander abhängig sind. Das Maß der Erschlaffung muß von der Ausgiebigkeit der vorhergegangenen Muskelkontraktion abhängig sein, diese wieder von der Füllung des Herzens während der Diastole. Die Größe der diastolischen Erweiterung wird daher in erster Linie von der Größe der einzelnen Herzabschnitte, der vorhergegangenen Systole und der Elastizität des Herzmuskels abhängig sein.

ad b und c) Bekanntlich alternieren Vorhöfe und Kammern in ihrer Kontraktion. Während der Zusammenziehung der Vorhöfe ruhen die Kammern und umgekehrt. Es folgt dann die Pause, während der Vorhöfe *und* Kammern erschlafft sind. Zusammenziehung und Erschlaffung der Vorhöfe beginnen etwas früher als die der Ventrikel. Während der Erschlaffung der Herzteile wirkt sich an ihnen der elastische Zug der Lungen aus. Besonders die nachgiebigen Vorhofswände werden während der Erschlaffungsperiode nicht nur ihrer Elastizität folgen, sondern auch auseinandergezogen werden. Dadurch wird der Druck in den Vorhöfen geringer als der in den großen Venen, das Blut wird aus denselben angesaugt. Gleichzeitig wird sich das Nachströmen, des während der Systole

in den Venen etwas angestauten Blutes fördernd geltend machen und das Auseinanderweichen der erschlafften Vorhofswände begünstigen.

An den Ventrikelwandungen wird sich der Faktor des elastischen Zuges weniger auswirken, die diastolische Füllung der Ventrikel wird dafür durch die Vorhofskontraktion begünstigt.

Wie groß die Kräfte des elastischen Zuges sind, zeigen die Untersuchungen von Herz und peripheren Gefäßen während des MÜLLERschen Versuches.

Die Begünstigung der Diastole nimmt während der Inspiration zu, während der Exspiration ab. Wird bei Muskelarbeit ein erhöhtes Schlagvolumen erforderlich sein, wirkt die gleichzeitig einsetzende Vertiefung der Atmung als *ein* Regulationsfaktor durch Verbesserung der diastolischen Füllung. Gleichzeitig bewirkt die vertiefte Atmung ein verstärktes Ansaugen von venösem Blut in den Thorax, was wieder zur Verbesserung der diastolischen Füllung beiträgt. Die verstärkte Diastole wirkt wieder als einer der Faktoren für die Förderung der Systole. Die unter 2 und 3 erwähnten Faktoren begünstigen daher weitgehend die elastischen Kräfte des Herzens.

Wie verhalten sich nun diese Momente bei der a. P.?

Wie wir gesehen haben, hängt die diastolische Ausdehnung in erster Linie von der vorhergegangenen systolischen Kontraktion ab. Ist diese, wie wir im vorigen Kapitel besprochen haben gestört, wird schon dadurch die diastolische Füllung leiden.

Dazu kommt die Frage, inwieweit die Rückkehr zum erweiterten Zustand, wie er vor der Systole bestand, also eine Lumenerweiterung, die der vorangegangenen Verkleinerung gleich wäre bei der a. P. gestört ist. VOLLHARD, SCHMIEDEN und FISCHER, die allerdings die einzelnen Faktoren der Diastole nicht getrennt *analysieren, scheinen* diesen Punkt, als den überhaupt wesentlichen anzusehen. Es wäre diese Frage sofort zu bejahen, wenn wir eine aktive Diastole annehmen würden. Es ist aber schwer vorstellbar, daß die Diastole *nicht* im Ausmaße der vorangegangenen Systole möglich wäre. Es müßte ja dann in kürzester Zeit jeder Kreislauf aufhören. Gelingt es dem, von derben Schwielenmassen umwachsenen Herzen sich innerhalb desselben zusammenzuziehen und dabei noch andere gewaltige Widerstände zu überwinden, so *muß* auch die Rückkehr zur Erschlaffung *in diesem Rahmen* möglich sein.

Anders ist es aber, wenn an Herz und Kreislauf erhöhte Ansprüche gestellt werden, die normalerweise, neben einer verstärkten systolischen Tätigkeit, zum Teil auch als Voraussetzung derselben, eine verstärkte diastolische Füllung benötigen. Dieser *verstärkten* Diastole ist durch die Schwielenmassen ein oft schwer zu überwindendes Hindernis gesetzt. Da es keine aktive Diastole gibt und die Erweiterung des Herzens in seiner Erschlaffungsperiode im Ausmaße der vorangegangenen Systole zu erwarten ist, sind es also vor allem die bei Mehrbeanspruchung in Aktion tretenden extrakardialen Hilfsmechanismen der Diastole, die bei der a. P. gestört sind. Wir haben gesehen, daß die Atmung und die Kontinuität des venösen Zuflusses wesentliche Faktoren der diastolischen Füllung sind. Insbesondere gilt das für die Vorhöfe. Diesem Hilfsmechanismus ist es zum Teil zu verdanken, wenn z. B. beim Vorhofsflimmern der Gesamtkreislauf oft auffallend wenig gestört erscheint. Soll nun während irgend einer Leistung bei vertiefter Inspiration ein verstärktes Ansaugen des Herzens durch den elastischen Zug der Lungen erfolgen, wird diesem Mechanismus bei Bestehen

von derben Schwielenmassen ein schwer zu überwindendes Hindernis entgegengesetzt. Dies wird sich wieder an der Stelle der dicksten Schwielen am meisten geltend machen, das ist, wie bekannt, das rechte Herz und vor allem auch der rechte Vorhof für den andererseits die zusätzliche Erweiterung von besonderer Wichtigkeit ist. Gleichzeitig wird der venöse Zustrom, der sonst durch die Atmung eine mächtige Förderung erfährt, während der Inspiration aus dynamischen und mechanischen Gründen behindert und seine Kontinuität gestört. Es wird auch die Systole durch die Atmung behindert, also auch eine Verstärkung der Diastole durch Vertiefung der vorangegangenen Systole verhindert. Wir verstehen es nun, warum bei der a. P. die Füllung des Herzens bei der Arbeit nicht zunehmen kann, vielleicht bei schweren Fällen sogar abnehmen wird. Wir ververstehen jetzt auch die bekannte klinische Tatsache, daß Patienten mit a. P., die trotz schwerer Stauungserscheinungen bei Ruhe relativ beschwerdefrei sind, bei der geringsten Leistung mit besonders starker Cyanose und Dyspnoe reagieren.

Die mechanische Behinderung einer zusätzlichen Erweiterung in der Diastole wirkt auch einer bleibenden progredienten Dilatation des Herzens entgegen, wodurch sich wieder alle Folgen einer beginnenden Muskelschwäche sofort auf die Peripherie auswirken müssen. Dieser Tatsache hat VOLHARD große Bedeutung beigelegt. SCHMIEDEN und FISCHER nahmen sogar progrediente Verkleinerung des Herzens infolge fortschreitender Schrumpfung der Schwielenmassen an. Wie bei der Symptomatologie noch ausführlich zu besprechen sein wird, postuliert daher VOLHARD für die a. P., insbesondere für die „innere Spielart" ein kleines Herz. Es ist ja, insbesondere bei meiner Auffassung, daß die Diastole innerhalb des Ausmaßes der vorangegangenen Systole möglich ist, klar, daß ein größeres Herz ein größeres Schlagvolumen ermöglichen würde. Natürlich solange nicht muskuläre Insuffizienz besteht und der Zufluß zum Herzen ein ausreichender ist. Die Besprechung der Symptomatologie wird zeigen, daß eine, wenn auch nie besonders große Dilatation oft zustande kommt. Ich will nur schon an dieser Stelle folgendes hervorheben: Es muß natürlich die Größe des Herzens und seiner einzelnen Abschnitte von dem Zustande derselben vor Ausbruch der Perikarditis, weiterhin von Art und Verlauf derselben abhängen. Das heißt, es wird das Herz eines Menschen, der nach wiederholten „rheumatischen" Attacken an Perikarditis erkrankt, im Stadium der a. P. anders aussehen als das eines Asthenikers, der an einer tuberkulösen Perikarditis erkrankt. Weiterhin hängt die Herzgröße und damit auch das Ausmaß der diastolischen Behinderung von der Menge des vorhandenen Exsudats und von dem Zeitpunkt seiner Organisierung ab, wie wir das schon beim Verhalten der Venen besprochen haben. Tritt die Organisierung des Exsudats in einem Zeitpunkt ein, wo ein hoher Druck im Perikard geherrscht hat, dann kann es, wie ELIAS und FELLNER gezeigt haben, zu einer Eindellung des rechten Vorhofs gekommen sein. Verläuft die Perikarditis, bevor sie zur endgültigen Organisierung geführt hat in Schüben, dann kann von den vorhergegangenen Anfällen die Oberfläche bereits so rigid geworden sein, daß die Fixierung in normalem, oder wenn hierfür Gründe vorhanden waren, in erweitertem Zustand erfolgen wird. Andererseits beschrieben diese Autoren einen Fall wo beide Ventrikel komprimiert, beide Vorhöfe sehr stark dilatiert waren[1].

[1] Die Krankengeschichte dieses Falles wird in einer gemeinsam mit A. WINKELBAUER erscheinenden Publikation mitgeteilt werden.

Auch BRAUER und FISCHER haben auf die Tatsache hingewiesen, daß es durch ein perikardiales Exsudat zur Herztamponade kommen kann und diese Tatsache für die Erklärung der dann bei schwieligen Veränderungen gefundenen Herzform, herangezogen. Wir müssen aber daran erinnern, daß die Eindellung des Vorhofes erst bei noch höherem Drucke zustande kommt als die Kompression der Venen. Wenn aber tatsächlich dieses Stadium des Exsudates erreicht wird und es in diesem Zustand zur Organisierung desselben kommt, dann muß nach den Befunden von ELIAS und FELLER, bereits eine höhergradige Kompression der Venen bestehen. Wir sehen also, daß die Variationsbreite dieser Veränderungen eine außerordentlich große sein muß. Das geht ja auch aus gewissen Befunden von VOLHARD, SCHMIEDEN und FISCHER sowie auch aus den Ausführungen von BRAUER und FISCHER hervor. VOLHARD hat als erster auf die Hypertrophie und Dilatation des Vorhofes hingewiesen. SCHMIEDEN und FISCHER, wie auch BRAUER und FISCHER sprechen von gelegentlichen Erscheinungen von Tricuspidalinsuffizienz infolge höhergradiger Dilatation des rechten Ventrikels.

Wir haben nun gezeigt, daß auch die Diastole bei der a. P. wesentlich gestört ist, haben die Bedingungen dieser Behinderung erörtert und es für wichtig gehalten die Art derselben genau zu analysieren. Wir haben auch gesehen, daß die „Adiastolie" nur *ein* Faktor ist und die Analyse dieser Störung hat gezeigt, daß sie zum Teil Folge anderer schon beschriebener Faktoren ist: Der „Asystolie" und der Behinderung des venösen Zuflusses. Auch die Bedeutung der „Adiastolie" wird verschieden eingeschätzt. Sie wird schon von BRAUER in seinen ersten Publikationen hervorgehoben, tritt aber in seiner Bewertung verschiedentlich gegenüber der Einschätzung der systolischen Behinderung zurück. WENCKEBACH betont, was auch aus meiner Analyse der diastolischen Störung hervorgeht, die Unmöglichkeit einer Steigerung des Schlagvolumens bei Mehrarbeit und damit die mangelnde Anpassungsfähigkeit des Herzens. REHN hat wohl als erster auf die Bedeutung der diastolischen Behinderung, insbesondere bei beträchtlicher schwieliger Verdickung des Epikards hingewiesen und diese Erwägungen brachten ja REHN zur Konzeption seines kühnen Operationsverfahrens, der Perikardektomie. REHN hat aber nie die Bedeutung der anderen Faktoren übersehen.

Es ist naheliegend, daß auch die diastolische Behinderung des Herzens von manchen Autoren als die wesentlichste, fast einzig wirklich in Betracht kommende Ursache der Kreislaufinsuffizienz bei der a. P. angesehen wurde. Aus verschiedenen Gründen müssen wir uns mit den diesbezüglichen Ansichten besonders eingehend befassen. Es ist dies schon die Tatsache, daß diese Meinung von Autoren vertreten wird, die sich um die Entwicklung der Lehre von der a. P. und für die Ausbildung der therapeutischen Verfahren außerordentliche Verdienste erworben haben, wie VOLHARD, SCHMIEDEN, FISCHER und mit ihnen von fast allen Autoren, die in den letzten Jahren die Perikardresektion ausgeführt haben und über diesen Gegenstand berichteten, sowie die große Bedeutung dieser Frage für das therapeutische Verfahren.

VOLHARD ging in seiner kurzen, aber für die ganze Entwicklung der Frage so bedeutungsvollen Darstellung dieser Frage, vor allem von praktischen Gesichtspunkten aus. Die Tatsache, daß die a. P. trotz ihrer nicht so großen Seltenheit so oft verkannt wird, führte ihn dazu, an Stelle der feinen, wechselnden Einzelsymptome, das allgemeine klinische Bild mit dem charakteristischen Stauungstypus in den Vordergrund zu stellen. Eine Forderung, die übrigens schon von

REHN, wenn auch nicht mit solchem Nachdruck, aufgestellt wurde. Insbesondere galt dies für die Fälle, bei denen Verwachsungen des Perikards mit der vorderen Brustwand nur im geringen Ausmaß bestehen. Mit Recht betont VOLHARD, daß es eine strikte Trennung zwischen den inneren Herzbeutelverwachsungen, der Concretio und den äußeren, der Accretio nicht gibt, da bei der Accretio (falls sie nicht auf isolierte Adhäsionsstränge beschränkt ist) immer auch eine Concretio vorhanden ist, während, wie VOLHARD sagt, eine gewisse, wenigstens teilweise und lockere Verwachsung des Herzens und der Brustwand auch bei der Concretio wohl immer vorhanden ist. Es muß schon hier auffallen, daß VOLHARD von den Verwachsungen mit der Nachbarschaft hier vor allen nur die mit der vorderen Brustwand berücksichtigt.

Obwohl also seiner Meinung nach, diese Trennung eigentlich nicht durchführbar ist, unterscheidet VOLHARD doch bekanntlich zwei Spielarten, je nachdem seiner Meinung nach, die äußeren Verwachsungen mit der äußeren Brustwand oder die Schrumpfung des schwielig verdickten Herzbeutels das Bild beherrschen.

Gewissermaßen zum Trennungsstrich wird das Bestehen und die Intensität der Adhäsionen mit der vorderen Thoraxwand, klinisch gekennzeichnet durch die Thoraxphänomene, also vor allem die systolische Einziehung und das diastolische Brustwandschleudern. VOLHARD sieht in der schwieligen Umklammerung ohne systolische Einziehung gewissermaßen den schwereren Grad der Erkrankung und nimmt an, daß die feste Umklammerung des Herzens das Zustandekommen dieser Phänomene verhindern kann.

So sehen wir, wie wir das auch bei der Besprechung der systolischen Behinderung des Herzens angedeutet haben, wie bei VOLHARD die Frage der systolischen Einziehung entscheidend für die Trennung zweier Krankheitsbilder wird. Sie wird aber auch bei ihm entscheidend für die verschiedene Beurteilung der Pathogenese. Nach VOLHARD ist nämlich auch das Bestehen oder Fehlen der systolischen Einziehung entscheidend für die Art der bestehenden Herzstörung: Beim Bestehen der Thoraxphänomene die Behinderung der Systole, bei Fehlen derselben ausschließlich im Vordergrund die Behinderung der Diastole.

So fruchtbar der Verzicht auf die Thoraxphänomene für die Frage der Diagnose und damit auch der Therapie war, so muß diese theoretische Folgerung doch abgelehnt werden. Die Thoraxphänomene hängen nicht nur von der Intensität der Verwachsungen zwischen Herzbeutel und vorderen Brustwand ab, sondern vor allem auch von der Art der Verankerung des Herzens an der hinteren Thoraxwand und am Zwerchfell. Ich hoffe überdies in den früheren Kapiteln gezeigt zu haben, wie mannigfaltig die Störungen sind, denen Herz und Kreislauf bei der a. P. unterworfen sind. Es ist unmöglich von der Frage der Vena cava inferior, der Venae hepaticae, den komplizierten Beziehungen zwischen Herz und Atmung, von der systolischen Behinderung, von allen Folgen der Verwachsungen mit dem Zwerchfell zu abstrahieren. Ich habe in meinen Ausführungen über die normale und pathologische Anatomie, sowie bei der Besprechung der einzelnen Punkte darzulegen versucht, wie insbesondere infolge der topographischen Beziehungen, die Beteiligung dieser Gegend meist eine zwangsläufige ist. Es wird die Bedeutung all dieser Fragen gerade am Material von VOLHARD und SCHMIEDEN von dem man annehmen müßte, daß es die „innere Spielart" in reinster Form darstellt, aber auch am eigenen und dem anderer Autoren, inwieweit in ihren Publikationen der anatomische Befund genügend

eingehend geschildert wurde, am besten zu zeigen sein. Ich habe bei der Besprechung der einzelnen Punkte stets darauf hingewiesen, wie sehr all diese Momente, insbesondere auch die Behinderung der Systole, in gleicher Weise bei Fehlen intensiver Verwachsungen mit der vorderen Brustwand, also bei der „inneren Spielart" VOLHARDS zu berücksichtigen sind. Es wird auch an diesem Material wieder zu bestätigen sein, daß das Bestehen oder Fehlen dieser vorderen Verwachsungen nicht entscheidend für die Auffassung der Pathogenese der klinischen Symptome sein kann.

Auf all die so komplizierten Fragen ist VOLHARD nicht eingegangen, wohl aber SCHMIEDEN und FISCHER, die ja eigentlich in ihrer groß angelegten Publikation, die eine ausgezeichnete Darstellung des ganzen Fragekomplexes mit einer Fülle von Beobachtungsmaterial bietet, erst die Ausarbeitung der VOLHARDschen Gedankengänge gebracht haben. In derselben Richtung bewegen sich die Ausführungen von BRAUER und FISCHER. Bevor ich auf die Diskussion dieser Arbeiten eingehe, möchte ich noch kurz auf folgende Punkte eingehen. VOLHARD hat als Stütze für seine Annahme die besondere, nicht nur relative Kleinheit des Herzens bei der a. P. hervorgehoben. Er bezieht dies nicht nur auf die ausbleibende Erweiterung des Herzens infolge der behinderten Diastole, sondern auch auf die fortschreitende Schrumpfung des Peri- uns insbesondere des Epikards. Auf diese Tatsache legen auch SCHMIEDEN und FISCHER, auf Grund von anatomischen Untersuchungen allergrößten Nachdruck. Ich habe schon auf die Hindernisse der Dilatation bei der Analyse der diastolischen Behinderung hingewiesen. Trotzdem erreicht die Herzgröße bei der a. P. (auch bei Fehlen eines Restexsudats) ziemlich erhebliche Ausmaße. Es war ja auch von den Bedingungen die Rede, unter denen eine solche Dilatation zustande kommt. Man kann aber auch nach den Röntgenbildern der SCHMIEDENschen Fälle nicht von einer Verkleinerung des Herzens sprechen. Wir sind nur gewöhnt, bei schwerer Herzinsuffizienz eben ein *sehr* großes Herz zu erwarten, so daß die *relative* Kleinheit des Herzens, sicherlich eine für die Diagnose der a. P. sehr bedeutsame Tatsache, zu dieser Bezeichnung des kleinen Herzens geführt hat. *Ist aber die Herzgröße normal oder sogar etwas vergrößert, so könnte ohne Bestehen anderer Gründe, nach den physiologischen Bedingungen der diastolischen Entfaltung keine so katastrophale Gestaltung des Kreislaufs eintreten, wenn die Adiastolie der entscheidende Faktor wäre.*

Die Tatsache, einer mit fortschreitender Schrumpfung des Perikards parallel gehenden progredienten Verkleinerung des Herzens, ist noch durchaus unbewiesen. Es existiert nur eine Beobachtung von CHURCHILL, nach der das Herz im Laufe der klinischen Beobachtung *vor* der Operation etwas kleiner geworden ist. Es kann natürlich eine so geringfügige Veränderung der Herzfigur auch von verschiedenen anderen Momenten abhängen.

Für all diese Fragen bietet die Arbeit von SCHMIEDEN und FISCHER ein ungemein reichhaltiges und ausgezeichnet dargestelltes Material. Sie enthält aber eine Reihe von merkwürdigen Widersprüchen zwischen den theoretischen Leitsätzen und verschiedenen Beobachtungen, die zum Teil auch formuliert wurden, zum Teil aus den eingehend dargestellten Operationsbefunden hervorgehen. Ich kann mir diese Widersprüche nur so erklären, daß die Autoren, deren Arbeitsgrundlage die VOLHARDschen und zum Teil die REHNschen Anschauungen waren, gewißermaßen von fixen theoretischen Auffassungen ausgingen. Diese Leitsätze wanderten dann in der ganzen einschlägigen Literatur weiter und

wurden mit gewissen kleinen Einschränkungen im bezug auf die Symptomatologie (MATTHES) von allen Autoren übernommen. (GULEKE, LOMMEL, LÄWEN und MATTHES, KIRSCHNER und MATTHES, KOENNECKE, BITTROLFF, CHURCHILL, GROTE u. v. a.). Wir werden sehen, daß wir daher vielfach bei der Diskussion dieser Leitsätze nicht nur auf unsere Ausführungen in einzelnen Kapiteln und eigene Beobachtungen, sondern auch vor allem auf verschiedene Beobachtungen von SCHMIEDEN und FISCHER und anderer Autoren zurückgreifen werden können.

Obwohl SCHMIEDEN und FISCHER, besonders auch BRAUER und FISCHER ausdrücklich betonen, daß auch bei der Accretio immer eine Concretio, bei der Concretio *immer eine breite Verwachsung mit dem Zwerchfell* und daher das Krankheitsbild unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten wäre, gehen diese Autoren doch von der VOLHARDENschen Einteilung in zwei Spielarten aus. Auch für sie bleibt die Frage der Verwachsungen der vorderen Brustwand als entscheidend für Einteilung und pathogenetische Beurteilung.

Die Autoren halten die reine „innere Spielart" für häufiger, da bei 7 Fällen von SCHMIEDEN und FISCHER die äußere nur zweimal voll ausgebildet war. Wir werden bei der Schilderung der einschlägigen Fälle, neben anderen die Punkte herausgreifen, die sich auf die Verwachsungen mit den Nachbarorganen beziehen und sehen, wie schwer eine solche nur auf Grund der vorderen Verwachsung getroffene Einteilung ist und wie enorm selten die wirklich reinen Fälle sind. Wir haben eingehend den Mangel einer breiten pathologisch anatomischen Statistik erörtert. Von den *klinischen* Beobachtungen überwiegen bisher weitaus solche, die sich auf die „äußere" Spielart beziehen. Gilt dies doch für die zahllosen Publikationen der ganzem älteren Literatur und die vielen mitgeteilten und auch nicht publizierten Fälle, an denen die BRAUERsche Operation ausgeführt wurde. Trifft es aber zu, daß die Pathologie der Kreislaufinsuffizienz bei beiden Spielarten (von wenig extrem seltenen Ausnahmen abgesehen), unter denselben Gesichtspunkten zu betrachten ist, müssen wir dann die ganze Einteilung nicht als überflüssig und verwirrend ablehnen?

Wir wollen nun sehen, wie sich SCHMIEDEN und FISCHER über die einzelnen von mir erörterten Punkte äußern. Wir beginnen mit der Frage der Beeinflussung des Kreislaufs der a. P. durch die Atmung. Die diesbezüglichen Meinungen von ORTNER und WENCKEBACH werden erwähnt, diesem Moment aber nur für gewisse Fälle eine unterstützende Rolle zugebilligt. Ich brauche nicht nur auf mein einschlägiges Kapitel zu verweisen, sondern kann mich auf eine Reihe sehr instruktiven Beobachtungen von SAUERBRUCH, SCHMIEDEN und FISCHER, sowie BRAUER und FISCHER berufen. Diese Autoren beschreiben einige sehr instruktive Fälle von *circumscripten* Adhäsionen zwischen Herzbeutel und Diaphragma. Schon radiologisch konnte bei solchen Fällen nachgewiesen werden, wie einerseits das Herz am Diaphragma zerrt, andererseits bei jedem Inspirium das Herz langgezogen wurde und gleichzeitig die Ausschläge desselben knapper und weniger ausgiebiger wurden. Dementsprechend bestand bei manchen dieser Fälle ein sog. Pulsus paradoxus. Die Patienten zeigten sehr unangenehme Herzsensationen und leichte Insuffizienzerscheinungen. Dieselben konnten nicht nur durch Durchtrennung der Verwachsungen, sondern in einem Falle von FISCHER durch das viel harmlosere Mittel einer temporären Zwerchfellähmung, durch Vereisung des Nervus phrenicus geheilt werden. Mit dem Aufhören des Zuges verschwanden die Beschwerden. Über noch eindrucksvollere Fälle dieser Art

berichtet SAUERBRUCH. Er konnte schwere Herzinsuffizienzerscheinungen bei Phthisen mit Verziehung und Verlagerung des Herzens durch Phrenicotomie sehr günstig beeinflussen.

Eine sehr anschauliche Beobachtung von SAUERBRUCH illustriert den Einfluß circumscripter Verwachsungen zwischen *Pleura* und Perikard: Ein 14jähriger Knabe mit einem metapneumonischen Empyem hatte bei rechter Seitenlage und tiefer Inspiration oft sehr bedrohlich aussehende Zustände, wie schwerste Cyanose, Arythmie, Anfälle von Tachykardie usw. Bei der Operation fand SAUERBRUCH einen von der 7. Rippe zum Perikard ziehenden Strang. Beim Versuch, diesen Strang zu fassen, trat ein schwerer Herzzustand auf, mit zuerst nicht palpablem und dann sehr kleinem und unregelmäßigem Puls. Nach Durchtrennung dieses Stranges völlige Heilung.

Wenn schon vereinzelte Stränge zu so schweren Störungen führen können, müßte man es nicht dann als selbstverständlich ansehen, daß bei ausgedehnten flächenförmigen Verwachsungen mit dem Zwerchfell und den Pleuren diesem Moment eine große Rolle zukommen muß? Wir haben immer wieder betont, daß diese Beziehung zum Zwerchfell bei der „inneren Spielart" zwangsläufig bestehen muß. Wir werden die einschlägigen Beobachtungen, um Wiederholungen zu vermeiden, bei der Besprechung der systolischen Behinderung wiedergeben. Es sei aber schon jetzt erwähnt, daß auch SCHMIEDEN und FISCHER diese Tatsache wohlbekannt war und es ist einer der erwähnten Widersprüche, daß die diesbezüglichen Beobachtungen von ihnen in den theoretischen Konklusionen nicht berücksichtigt wurden.

Auf die von mir ausführlich besprochene Frage des Einflusses der Atmung auf die Strömungsverhältnisse in der Vena cava und in den Venae hepaticae unter den pathologisch veränderten Bedingungen der a. P. wurde bis nun nicht geachtet.

Ebenso kursorisch wird auch die Frage der großen Venen behandelt. Im Gegensatz zu der sonst überaus sorgfältigen Besprechung der einschlägigen Literatur wird dies bei diesem Punkt verabsäumt. Dies gilt z. B. für die ausgezeichneten Beobachtungen SAUERBRUCHS. Die Annahme einer mechanischen Behinderung ebenso wie die WENCKEBACHsche Theorie einer funktionellen Störung der Vena cava wird mit der Begründung abgelehnt, daß bei der Autopsie von 2 Fällen keine Verengerung oder Knickung der Vena cava gefunden wurde. Wir wollen nun gleich daran gehen, diese Frage, die wir bereits an Hand der Literatur, der anatomischen und physiologischen Verhältnisse eingehend studiert haben, am, in der Literatur festgelegten Operationsmaterial der letzten Jahre, zu erörtern. Natürlich ist dafür eine genaue Darstellung des Operationsbefundes unumgängliche Voraussetzung. Wir beginnen mit den SCHMIEDENschen Fällen. Vom Fall 4 heißt es unter anderem im Operationsbericht: „Äußerst schwierig gestaltet sich die Ablösung der Schwiele vom rechten Herzen. Die Schwiele nimmt hier in ihrer Dickenausdehnung beträchtlich zu und bei weiterer Ablösung zeigt sich, *daß sich dicht an der Einmündung der Vena cava inferior, diese zweifellos bedrängend, eine offenbar von altem Exsudat herrührende Masse gelatinösen Gewebes, vermischt mit geronnenen alten Blutresten befindet. Diese Masse erstreckt sich auf dem Centrum tendineum nach hinten reichend bis zur Herzbasis.*"

Die anatomischen Untersuchungen beziehen sich wohl auf die gestorbenen Fälle 3 und 5. Hierzu ist aus den Operationsberichten folgendes hervorzuheben. Ad Fall 3: „Im Bereiche des rechten Herzens fand sich eine große, mit Exsudat gefüllte Resthöhle, die das rechte Herz mantelförmig umgab, deren Wandungen

waren flächenhaft verkalkt." Ad Fall 5: „Es wird die Ablösung nach rechts und links fortgesetzt. Dabei zeigt sich, daß man nach rechts in eine Schicht gelangt, in der sich die äußere Schwielenschicht stumpf vor der tieferen Schwarte lösen läßt und bei weiterem Vordrängen nach rechts gelangt man in eine Höhle, aus der sich klare Flüssigkeit entleert. Nach Entfernung der vorderen Wandung dieser Höhle zeigt es sich, daß diese dem Herzen nach rechts angelagert ist, *den rechten Vorhof schalenartig nach vorne unten und hinten umgreift.*" Wir sehen, wie schwere Veränderungen sich gerade in der Nachbarschaft der Cava abspielen, wobei der Einfluß der Schwielen sicher noch durch das unter Druck stehende Restexsudat verstärkt werden mußte. Eine anatomische Untersuchung *nach* vorhergegangener Entfernung des Restexsudates und dessen Wandungen kann natürlich für die Beurteilung nicht entscheidend sein. Überdies bestand bei diesen Fällen intra vitam höhergradiger, insbesonderer rechtsseitiger Hydrothorax, der wie auch BRAUER und FISCHER hervorheben, *allein* schon zu einer Kompression der Vena cava führen kann. Die so wichtigen Verhältnisse der Venae hepaticae, wurden nicht beachtet. Auf das ganze so wichtige Problem dieser Venen und ihr Verhalten bei der schwieligen Perikarditis ist ja vor ELIAS und FELLER niemand eingegangen. Wenn bei diesen 2 Fällen nicht schon eine mechanische Behinderung vorhanden war, ist das Bestehen der von mir angenommenen funktionellen Störungen bei so schweren Veränderungen in diesem Gebiet wohl kaum abzulehnen. Bei den anderen Fällen SCHMIEDENS fehlt die genauere Darstellung dieser Gegend, weil bei ihnen die Perikardresektion sich hauptsächlich auf die Ventrikel beschränkte. Die Beschreibung des Falles 6 fehlt.

Wir sehen also, daß vom Material SCHMIEDENS, abgesehen von den von mir erörterten theoretischen Postulaten, die für alle Fälle von a. P. Geltung haben müssen, 3 Fälle für die direkte Beurteilung heranzuziehen sind. Hievon wird in einem Fall die mechanische Behinderung der Vena cava direkt angeführt, in den anderen 2 Fällen ist eine mindestens funktionelle Störung, auf deren Möglichkeit ja die Autoren nicht eingegangen sind, nach dem Operationsbefund mit Sicherheit anzunehmen!

Ich verweise hier auf die Abb. 1 (Fall 16 der Tabelle).

Wir kommen nun zur Besprechung des Materials anderer Autoren. In einem von LOSSEN und KAHL mitgeteilten und von LILIENTAL in New York operierten Fall war die Vena cava durch Verwachsungen herangezogen und durch Kalkspangen mit dem Herzen so fixiert, daß es beim Versuch der Ablösung zum Einriß der Vena cava kam. Durch Tamponade konnte der Fall gerettet werden. Eine der so instruktiven Beobachtungen SAUERBRUCHS wurde schon im Wortlaut wiedergegeben. Wir bringen hier noch einen kurzen Auszug aus dem Operationsbericht eines zweiten Falles:

„Das Ligamentum pericardiaco-phrenicum ist zu einem fingerdicken Strang umgewandelt, dieser setzt sich nach vorne oben in den Herzbeutel fort und mündet in derbe, feste Callusmassen, die das ganze Herz von oben und unten her becherförmig umgreifen. Die Schwarten erstrecken sich auch nach dem rechten Brustfell und durchsetzen direkt das Zwerchfell."

Kann bei einem solchen Befund an einer mechanischen und viel mehr noch funktionellen Behinderung der Venen noch gezweifelt werden?

Sehr eindrucksvoll ist die Schilderung eines Falles von CHURCHILL: „Dann wurde das Herz gehoben und von Diaphragma losgelöst, bis die Vena cava gesehen werden konnte. Der diaphragmale Anteil des Perikards war sehr verdickt und an einer Stelle zu einem starken, fibrösen, 8 mm im Durchmesser breiten Band ausgebildet, *das in dem Winkel zwischen Vena cava und rechtem Herzohr wie eine Schlinge angeordnet war.*"

In den meisten operierten Fällen wurde diese Region gar nicht zur entsprechenden Darstellung gebracht. Wo dies geschah, ist wie wir sehen, schon eine evidente mechanische Behinderung der Vena cava durchaus nicht selten gefunden worden. Die der Hepaticae bestand daher nach den anatomischen Voraussetzungen wahrscheinlich noch häufiger. Um so häufiger wird demnach die von mir angenommene funktionelle Behinderung sein. Es erscheint mir durchaus nicht unwahrscheinlich zu sein, daß ein Teil der partiellen Mißerfolge der Operation, neben anderen noch zu besprechenden Faktoren auf die nicht genügend behobene Behinderung der Venen zu beziehen ist. Auf diese Tatsache hat ja auch SAUERBRUCH bereits hingewiesen. Ich verweise z. B. auf den Fall von BITTROLFF und vor allem auf einen der KOENNECKEschen Fälle. Es ist auch bei den meisten erfolgreich operierten Fällen eine gewisse Zeit verstrichen bis die Stauungserscheinungen, insbesondere der Ascites zurückgegangen sind. In den zitierten Fällen sind Cyanose und periphere Ödeme nach der ziemlich ausgiebigen Perikardresektion wohl relativ rasch zurückgegangen, der Ascites blieb aber zurück und füllte sich insbesondere im Falle von KOENNECKE fortwährend wieder nach. In einem der MATTHESschen Fälle trat dies Ereignis nach einer kurzen Zeit der Besserung dieses Symptomes wieder ein. Dieses Persistieren oder Wiederkehren des Ascites stellt eine der Formen des therapeutischen Mißerfolges dar. Während bei der anderen, nach einer kürzeren oder längeren Periode der Besserung aller Symptome, die schwerste Wiederkehr der peripheren Stauung das Bild beherrscht. Von dieser, auf anderen Ursachen beruhenden Störung, wird später die Rede sein. Der persistierende Ascites wurde von den Beschreibern dieser Fälle auf sekundäre cirrhotische Veränderungen in der Leber bezogen. Dazu ist zu bemerken, daß bei den meisten der operierten Fälle Leberstauung und Ascites schon recht lange, oft jahrelang bestanden hatten. Die meisten dieser Fälle hatten zahllose Bauchpunktionen, viele eine TALMAsche Operation hinter sich. Bei diesen Fällen hat, wenn überhaupt die Operation einen Erfolg hatte, sich der Ascites über kurz oder lang sehr weitgehend zurückgebildet. Es ist dies auch aus dem Grunde verständlich, weil ja die Leber bekanntlich eine ganz enorme Regenerationskraft besitzt und bei der a. P. nur mechanischen und nicht, wie bei anderen cirrhotischen Prozessen, toxischen Schädigungen unterworfen ist. Im KOENNECKschen Fall hatte der Krankheitsprozeß erst ungefähr ein Jahr vor der Operation bestanden, so daß die Annahme einer irreperablen Leberschädigung nicht sehr plausibel erscheint. Bei Myokardinsuffizienz müßte auch die Peripherie gestaut sein. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß auch in diesem, sowie in den Fällen von KOENNECKE und MATTHES die Störung im System Vena cava-Venae hepaticae lag, wenn nicht, wie z. B. in einem Fall von BIGGER außerdem eine Tuberculosis peritonei vorlag.

Beobachtungen an den Lebervenen können selbstverständlich intra operationem kaum erhoben werden. Anatomisch wurde diese Frage bisher nur von ELIAS und FELLER studiert, doch geht es auch aus den Beobachtungen dieser Autoren hervor und darauf wurde ja schon wiederholt hingewiesen, daß nach den Befunden bei der exsudativen Perikarditis Veränderungen an den Venae hepaticae bei der a. P. noch häufiger zu postulieren sind als die der Vena cava inferior.

Wir sehen also, daß für die große Bedeutung der Venae cavae und der Lebervenen für die Entstehung des klinischen Bildes der a. P. nicht nur anatomische

und physiologische Umstände, die verschiedenen Befunde der älteren Literatur, die pathologisch-anatomischen und experimentellen Untersuchungen von ELIAS und FELLER, meine auf Grund der HASSEschen Untersuchungen aufgestellte Theorie über die schwere *funktionelle* Störung der Zirkulation im venösen Schenkel, insbesondere in den Lebervenen, sondern auch zahlreiche sehr instruktive Beobachtungen am Operationsmaterial der jüngsten Literatur, sprechen.

Wir kommen nun zur Besprechung der Bewertung der systolischen Behinderung durch SCHMIEDEN und FISCHER. Dieser Punkt wird eingehend behandelt. Das größte Gewicht wird im theoretischen Teil auf die REHNsche Theorie des Rückströmens des Blutes aus den Vorhöfen in die Venen gelegt. Ich habe bei Besprechung dieser Frage erörtert, daß diese Annahme nicht bewiesen, und eine größere Wertigkeit dieses Punktes abzulehnen ist. SCHMIEDEN und FISCHER erwähnen auch, ebenfalls in Anlehnung an REHN, daß der rechte Ventrikel durch die Verwachsung mit dem Zwerchfell behindert ist, ein Punkt dessen Bedeutung ich schon eingehend erörtert habe. Sie erwähnen auch, ebenso wie BRAUER und FISCHER die Möglichkeit einer relativen Tricuspidalinsuffizienz infolge direkter Behinderung des Klappenschlusses durch die Verwachsungen *oder durch starke Dilatation des rechten Ventrikels*. Die erste Annahme ist nicht direkt verständlich. Die zweite beinhaltet einerseits einen absoluten Widerspruch mit der Annahme VOLHARDS, daß gerade die Kleinheit des rechten Herzens und die Unmöglichkeit zu einer Dilatation der entscheidende Faktor für die Kreislaufsinsuffizienz ist, andererseits wäre eine so starke Dilatation nach den Gesetzen der Kreislaufsdynamik nur durch schwere Behinderung der Systole zu verstehen.

Unverständlich sind auch Äußerungen wie: „der rechte Ventrikel hat schon durch den Schwielenpanzer seine Eigenbewegung systolisch und diastolisch eingebüßt, er wird als Ganzes vom linken Ventrikel mitbewegt". Die Aufrechterhaltung der Zirkulation wäre dann ja natürlich vollkommen ausgeschlossen. Ich habe im vorigen Kapitel eine Erklärung für diese scheinbare Unbeweglichkeit des Herzens gegeben.

Während die Beeinträchtigung der Systole einerseits, wenn auch zum Teil von nicht ganz zutreffenden Gesichtspunkten berücksichtigt wird, wird andererseits immer wieder betont, daß die Behinderung der Systole immer nur bei der „äußeren Spielart" von größerer Wichtigkeit sei. Dieses, trotzdem es auch SCHMIEDEN und FISCHER klar ist, daß es keine strenge Trennung zwischen den beiden Spielarten gibt, als Trennung dient eben das Bestehen der vorderen Verwachsungen. Es ist jetzt klar, warum ich so oft darauf hingewiesen habe, daß es unhaltbar ist, nur den Grad der Verwachsungen mit der vorderen Brustwand als entscheidend für die pathogenetische Beurteilung des Krankheitsbildes im allgemeinen und die Frage der systolischen Behinderung im besonderen, anzusehen. Wir wollen nun sehen, wie die Beteiligung der Nachbarschaft, also die äußeren Adhäsionen sich am Material SCHMIEDENS und anderer Autoren verhält.

Bei Fall 1 der SCHMIEDENschen Reihe bestand nach der Angabe VOLHARDS schon klinisch eine Accretio. Bei der Operation wurde noch Exsudat im Herzbeutel gefunden, es bestand gar keine vollständige Concretio. Fall 2 hatte eine systolische Einziehung. Von beiden Fällen liegt kein sehr genauer Operationsbericht vor. Über den Fall 3 wird nur das bereits erwähnte Bestehen einer großen Restexsudathöhle und das Verhalten des Myokards wiedergegeben. Vom Fall 4 heißt es unter anderem: „Die Herzspitze ist mit derben, fibrösen Strängen am Zwerchfell festgewachsen." Bei Fall 5: „Im unteren Teil der rechten Pleura

mediastinalis erkennt man deutlich ein derbes, von der Hinterfläche des Sternums zum Herzen ziehendes Schwielenband". Ferner: „Die Ablösung der rechten Pleuraumschlagfalte gestaltet sich wegen der innigen Verwachsung mit dem Perikardgewebe schwierig. Die Loslösung der mit dem Perikardschwielengewebe innig verwachsenen linken Pleuraumschlagfalte bietet auch hier Schwierigkeiten. Schließlich: „Die kelchförmig, rings von Schwielen umklammerte Herzspitze ist durch harte Narbenstränge an das Zwerchfell gefesselt." Bei Fall 7 (5jähriger Knabe) heißt es: „Die Herzspitze ist fest mit dem Diaphragma durch derbe Schwielen verlötet.

BRAUER und FISCHER berichten über Beobachtungen FISCHERS bei der das ganze Mediastinum in eine tumorähnliche Schwielenmasse verwandelt, u. a. die Thymus vollkommen von Schwielen durchsetzt war (es handelte sich um jugendliche Individuen) und wo, was an dieser Stelle nachgetragen sei, auch *schwere Veränderungen der Venenstämme bestanden haben.*

Über die Fälle von SAUERBRUCH wurde schon berichtet, ebenso über die ausgiebigen Verwachsungen zwischen Herz und Zwerchfell im Falle von CHURCHILL. Beim Fall von BITTROLFF war die ganze Vorderseite des Herzens mit dem Sternum durch derbe Schwielenmassen verankert.

Bei meinem von DENK operierten Fall heißt es im Operationsbericht: „die Ablösung der Weichteile des Mediastinums von der hinteren Sternalfläche erfolgt stumpf, wobei infolge der Schwielenbildung im Mediastinalbereiche die Ablösung nur mühsam und langsam vor sich geht." Mein von WINKELBAUER operierter Fall zeigte Verwachsungen mit der linken Pleura und zwischen Herzspitze und Zwerchfell. In einem von SCHNITZLER operierten Fall von Dr. FEHER[1] war die Perikardhöhle noch erhalten. Entsprechend dem äußeren Blatt des Perikards fanden sich mit dem Zwerchfell fest verbacken, nach beiden Seiten noch aufwärts Herzspitze und Ventrikelwand noch umgreifend, Kalkplatten von mehreren Millimeter Dicke. Bei der Abtragung dieser Kalkmassen müssen oberflächliche Schichten der Muskulatur des Zwerchfells mit abgetragen werden.

In allerjüngster Zeit haben SIDNEY BURWELL und W. D. STRAYTON einen Fall mitgeteilt, der vielleicht als einziger in der Literatur, ausführlich geschildert, die schwielige Umklammerung des Herzens in reinster Ausbildung zeigte. Es war die Perikardhöhle vollkommen erhalten und lediglich beide Perikardblätter, insbesondere das Epikard hochgradig schwielig verdickt. Die Schwiele des Perikards hatte den hochgradig atrophischen Herzmuskel vollkommen durchwachsen. Dies hatte auch zur Folge, daß bei der Operation, beim Versuch der Ablösung, der rechte Vorhof einriß und der Patient an den Folgen des Eingriffes am gleichen Tag starb. Es ist klar, daß bei einem solchen Befund die diastolische Behinderung als besonders bedeutsam anzunehmen ist. Als Stütze für diese Annahme haben die Autoren auch vor der Operation Untersuchung des Schlagvolumens angestellt und eine hochgradige Verkleinerung desselben gefunden. Aber auch für diesen Fall, der in dieser Reinheit von den Autoren als besonderes Experiment der Natur bezeichnet wurde, sehe ich einen sehr wesentlichen Faktor in der allerschwersten Myokardschädigung durch Faktoren, die im nächsten Kapitel zu erörtern sein werden. Dies kam auch im Elektrokardiogramm dieses Falles zum Ausdruck.

Die Verminderung des Schlagvolumens ist zum Teil sicherlich durch die als Folge der schwersten Myokardschädigung anzunehmende Behinderung der Systole erklärt. Von besonderer Wichtigkeit ist folgende Tatsache: Dieser

[1] für dessen freundliche Überlassung ich an dieser Stelle bestens danke.

anatomisch so reine Fall von schwieliger Umklammerung des Herzens zeigte keineswegs das charakteristische Stauungsbild der a. P. Es bestanden allerschwerste Hautödeme am ganzen Körper, beiderseitiger Hydrothorax und nur ganz geringer Ascites, demnach ein Bild, wie wir es auch sonst bei schwerster Rechtsinsuffizienz gewohnt sind. Auch diese Tatsache spricht dafür, daß für den charakteristischen Stauungstypus der a. P. eben vor allem andere Momente in Betracht kommen.

Leider wird bei vielen Operationsberichten gerade über die Verwachsungen mit dem Zwerchfell wenig ausgesagt. Haben sich doch viele Operateure mit der Befreiung der Herzvorderfläche begnügt. Sehr wenig wissen wir darüber, wie sich bei all diesen Fällen die Verwachsungen mit dem hinteren Mediastinum verhielten.

All diese Angaben beziehen sich auf Fälle von Perikardresektion, die meist als der „inneren Spielart" VOLHARDS entsprechende dargestellt wurden. Wir sehen nun, daß diese Fälle, wie dies von mir als anatomische Selbstverständlichkeit postuliert wurde, wenn wir von dem Fall BURWELL-STRAYTON absehen, immer auch Verwachsungen mit der Nachbarschaft, insbesondere mit dem Zwerchfell zeigen. Wir verstehen, daß auch SCHMIEDEN auf die Befreiung des Herzens vom Zwerchfell so großes Gewicht legt, sehen aber den Widerspruch, wenn andererseits die systolische Behinderung als wesentlich nur bei Verwachsung mit der vorderen Brustwand anerkannt wird.

Dieser Widerspruch wird noch unerklärlicher, wenn wir sehen, daß die von mir als besonders schwerwiegend angenommene Behinderung der Systole durch die Veränderung der Herzrevolution und der Kontraktionsrichtung, die nach meiner Annahme gerade bei der „inneren Spielart" am ausgesprochensten sein muß, durch die direkte Beobachtung während der Operation von SCHMIEDEN und FISCHER bestätigt wird. Wir finden an einer Stelle: „*Wir sehen oft in offener Wunde, wie sich die mechanische Störung der Herzbewegung abspielt, die Herzfigur wird lanzettförmig, eine systolische Verkürzung ist nicht möglich, das Herz kontrahiert sich schlauchförmig, während sich seine Fixationspunkte oben und unten in der schwieligen Umklammerung einander nicht nähern können. Hier ist die Störung streng genommen keine diastolische, sondern eine systolische. Addiert sich nun noch der Einfluß des Inspirationsstandes des Zwerchfelles zur systolischen Eigenbewegung des Herzens hinzu, so wird die Störung sehr groß.* Wir verstehen, daß SCHMIEDEN und FISCHER daraus den Schluß ziehen, daß die Mobilisierung der Facies diaphragmatica des Herzens von besonderer Wichtigkeit ist, und die Ansicht äußern, daß eine Perikardektomie, die die Fascia diaphragmatica nicht berücksichtigt, nicht halb so wirksam ist. *Diese Beobachtung von* SCHMIEDEN *und* FISCHER *bildet die schönste Bestätigung meiner Darstellung der systolischen Störung.*

Wir sehen aber auch an dieser Schilderung den vielleicht größten Widerspruch zwischen ausgezeichneten Beobachtungen und theoretischen Leitsätzen. Es wurden aus den ersteren zwar praktischen Folgerungen gezogen, aber die theoretische Einschätzung des Faktors der systolischen Behinderung fast gar nicht beeinflußt.

Wir können folgendes sagen: *Auch* die Diastole ist bei der a. P. wesentlich behindert. Die genaue Analyse dieser Behinderung zeigt, daß dies vor allem für die unter normalen Umständen bei Mehrarbeit verstärkte Diastole gilt. Durch die diastolische Behinderung ist in vielen Fällen auch die fehlende Ausbildung

einer *höhergradigen* Herzdilatation, die sonst infolge einer schweren „Asystolie" auftritt, zu erklären. In eingehender Diskussion der Arbeiten von VOLHARD, SCHMIEDEN und FISCHER wurde nochmals die Bedeutung aller anderer Faktoren ausführlich erörtert und an zahlreichen Fällen, besonders auch am Material von SCHMIEDEN bewiesen. Hierbei mußte auf zahlreiche Widersprüche zwischen den Beobachtungen und den theoretischen Ansichten dieser Autoren hingewiesen werden. Schon aus dem Bisherigen geht wohl einwandfrei hervor, daß die Behinderung der Diastole *ein* wichtiger, aber keinesfalls der einzige, auch nicht der unbedingt entscheidende Faktor bei der Pathologie der a. P. ist. Hierfür sollen nun noch weitere Beweise angeführt werden. Es sind dies die Operationserfolge und der für die a. P. charakteristische Stauungstypus.

Der Erfolg eines chirurgischen Eingriffes ist natürlich auch für das Verständnis der Pathologie von Bedeutung. Von diesem Gesichtspunkt aus sind an dieser Stelle die Erfolge der BRAUERschen Operation und der unvollkommenen Perikardresektion zu besprechen.

Die BRAUERsche Operation erleichtert in erster Linie die Herzsystole, verbessert den Atemmechanismus, schaltet den schädlichen Einfluß des Zwerchfellzuges teilweise aus. Auch die Diastole wird gefördert, was schon während der Operation beobachtet werden kann [1].

WENCKEBACH hatte die Vermutung geäußert, daß bei der Atmung die Vena cava verengt und gezerrt wird. Ich habe zu zeigen versucht, daß vor allem die Begünstigung der Entleerung des Blutes aus den Venae hepaticae gestört ist. Es scheint nun, daß, wenn nicht eine ausgesprochen mechanische Veränderung besteht, dieser dynamische Faktor nach der BRAUERschen Operation, durch die veränderte Stellung des Herzens und die veränderten Druckverhältnisse günstig beeinflußt wird, wodurch auch die diastolische Füllung des Herzens gefördert wird. Es ist nach all diesem verständlich, warum nach der BRAUERschen Operation die Zirkulation sich weitgehend bessern kann, Leberstauung und Ascites zurückgeht, unter Umständen, wie z. B. bei einem Fall WENCKEBACHS, sogar relativ schnell, trotzdem sich an Herztätigkeit Puls und Blutdruck wenig geändert hatte.

Nach der Schilderung der zahlreichen Fälle von BRAUERscher Operation und nach den vorliegenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist es nun fraglos, daß bei der Mehrzahl dieser Fälle auch eine ausgiebigste schwielige Umklammerung des Herzens anzunehmen war. *Durch die* BRAUER*sche Operation wird naturgemäß die Behinderung der Diastole direkt am wenigsten beeinflußt. Wenn es nun trotzdem zu weitgehender Besserung, ja Heilung des Krankheitsbildes kommen kann, so beweist dies eindeutig, daß den übrigen Faktoren bei der Entstehung der Stauungserscheinungen ein überaus wichtiger Einfluß zukommt.*

Es sind in der Literatur eine Reihe von Dauererfolgen bekannt (L. BRAUN, SAUERBRUCH, ROUSSLACROIX, siehe auch die Zusammenstellungen von MERLÉ D'AUBIGNÉ und L. TARACCA). Ich konnte kürzlich einen Fall untersuchen (Fall 4 der Tabelle), der auf Veranlassung von JAGIČ im Jahre 1920 von EWALD operiert wurde [2]. Der Patient zeigt zwar eine beträchtliche Herzdilatation,

[1] Näheres in der Arbeit: „Zur chirurgischen Therapie der adhäsiven Perikarditis" von A. WINKELBAUER und M. SCHUR.

[2] Für Überlassung dieser, sowie anderer Krankengeschichten spreche ich Herrn Prof. ZAK und Herren Doz. HITZENBERGER meinen besten Dank aus.

Zeichen einer Klappenaffektion, wie die radiologischen Zeichen der schwieligen Umklammerung des Herzens (vollkommen fehlende Pulsation am rechten Herzen), ist aber frei von Stauungserscheinungen, während vor der Operation der charakteristische Stauungstypus mit großem Ascites bestand.

ROUSSLACROIX beobachtete Verschwinden des Pulses paradoxus nach BRAUERscher Operation. Es kam zum Erfolg bei Fällen mit relativ großem Herzen, wobei dann bemerkenswerte Verkleinerung des Herzens zu verzeichnen war (GULEKE, ROUSSLACROIX), aber auch bei Fällen ohne nennenswerte Herzvergrößerung.

Die Cardiolysis praecardiaca bildet ja bekanntlich auch einen Teil der jetzt vorwiegend geübten Perikardresektion, und es kommt ihr meiner Meinung nach sicher ein gut Teil der Erfolge dieses Eingriffes zu, wenn auch naturgemäß die Wirksamkeit der letzteren eine noch durchgreifendere sein muß. Die Erfolge dieser Operation ergänzen meine Beweisführung, daß die diastolische Behinderung nicht als der maßgebende Faktor bei der a. P. angesehen werden kann.

Es gilt dies aber nicht nur für die Erfolge der BRAUERschen Operation. Die Annahme der diastolischen Behinderung bezieht sich vor allem auf das rechte Herz und besonders auf den rechten Vorhof. Wenn dieses zutreffen würde, könnte nur die Entrindung dieses Abschnittes zum Ziele führen. So schreibt auch SCHMIEDEN: „Leider ist aber gerade an den gefährlichsten Stellen die Schwielenbeseitigung am allerwichtigsten, um die Vorhofsdiastole wieder zu ermöglichen, deren Behinderung für die schwere Rückstauung im venösen System an erster Linie verantwortlich zu machen ist. Schon VOLHARD hat aber empfohlen, die Entrindung der Vorhöfe wegen der großen Gefährlichkeit zu unterlassen. Dieser Ansicht hat sich schließlich SCHMIEDEN angeschlossen und sagt, daß von der Entrindung der Vorhöfe in jedem Fall Abstand zu nehmen ist. Er verzichtet auch in gewissen Fällen auf die Entrindung des rechten Ventrikels. Wenn wir von den 2 gestorbenen Patienten SCHMIEDENs absehen, wurde eigentlich nur beim Fall 4 eine ausgiebige Entrindung des rechten Herzens ausgeführt. *Wenn nun die linksseitige Entrindung auch zum Erfolg führt, so muß man doch wohl darauf verzichten, in der diastolischen Behinderung des rechten Vorhofes die Ursache aller Erscheinungen zu suchen.* Worin liegt nun die größere Wirksamkeit dieser Operation im Vergleich mit der BRAUERschen Methode? Außer allen günstigen Folgen der letzteren ermöglicht sie es vor allem, *das Herz vom Zwerchfell zu befreien.* Eine Tatsache, auf deren praktische Bedeutung ja auch SCHMIEDEN und FISCHER besonders hingewiesen haben. Darin sehe ich vielleicht den bedeutungsvollsten Vorteil dieser Methode. Es wird damit die systolische Tätigkeit der Ventrikel weitgehendst verbessert und offenbar genügt dies dann vollkommen, um die geringe diastolische Füllbarkeit der Vorhöfe zu kompensieren. Sie ermöglicht den direkten Zugang und damit auch die Sprengung etwaiger mechanischer Fesseln. Durch die Befreiung des Herzens vom Zwerchfell wird auch die Blutstauung in der Vena cava und hepatica verbessert und damit eine bessere Füllung des rechten Vorhofs ermöglicht. Schließlich wird *auch* die Diastole der Ventrikel verbessert. Es kommen endlich noch Faktoren in Betracht, die in den nächsten Kapiteln zu besprechen sein werden.

Wir sehen also, wie es nach meinen Ausführungen nicht anders zu erwarten war, daß die Veränderungen durch die Operation ein ebenso komplexer Vorgang sind wie auch die Ursachen der Krankheitserscheinungen. Der Weg, auf welchem

es zu den Operationserfolgen kommt, und die Erklärung derselben bietet eine wertvolle Illustrierung der theoretischen Voraussetzungen.

Wir kommen nun zum letzten Punkt, der das einseitige Hervorheben der diastolischen Behinderung wiederlegen soll, und dies ist der für die a. P. charakteristische Stauungstypus.

Würde die diastolische Behinderung des rechten Herzens die alleinige Ursache der Stauung sein, so müßte es schon viel früher zu allgemeiner peripherer Stauung im Bereiche der Cava inferior kommen. Es würde ja auch dann aus verschiedenen Gründen (Klappenlosigkeit der Venae hepaticae, geringerer Druck und geringere vis a tergo, Einströmungswinkel, TÜRKsche Hochwassertheorie) die hepatoportale Stauung quantitativ überwiegen. Aber das so charakteristische Symptom des Ascites praecox wäre doch unverständlich. Ich muß hier wieder auf die ausgezeichneten Untersuchungen von ELIAS und FELLER verweisen. Die Autoren haben nachgewiesen, daß es deswegen bei der Pericarditis exsudativa so frühzeitig zur Leberstauung und Ascites kommt, weil am frühesten die Venae hepaticae von der Kompression betroffen werden. Bei größer werdendem Druck wird die Vena cava inferior und schließlich auch der rechte Vorhof komprimiert. Es kommt zu Erscheinungen einer partiellen Herztamponade. Infolge der Kompression des Vorhofes muß sich das Blut vor dem Vorhof stauen, und dann treten auch immer die Stauungserscheinungen der Peripherie auf. In gleicher Weise wird dieser Stauungstypus auch bei Insuffizienz des rechten Ventrikels in Erscheinung treten. Die Autoren unterscheiden daher mit Recht den peripheren oder Venenstauungstypus mit überwiegender Leberstauung und Ascites praecox und den zentralen oder Vorhofsstauungstypus mit beträchtlicher Leberstauung, aber auch schon frühzeitig bestehender Stauung in der Peripherie. Der erstere entspricht dem Stauungstypus bei der Pericarditis exsudativa und der a. P., sowie aus hier nicht näher zu erörternden Gründen bei Tricuspidalinsuffizienz, der letztere den sonstigen Formen der Rechtsinsuffizienz. SCHMIEDEN und FISCHER sowie auch VOLHARD. haben für den charakteristischen Stauungstypus keine richtige Erklärung gegeben. BRAUER und FISCHER machen folgenden Erklärungsversuch: Die Behinderung bei der a. P. trifft hauptsächlich das rechte Herz, während der linke Ventrikel relativ wenig betroffen ist. Infolgedessen kann er sich noch kräftig zusammenziehen und soll daher die vis a tergo im Gebiet der Vena cava inferior ausreichen, um Stauungen in demselben hintanzuhalten. Im Pfortaderkreislauf aber, der ja zum zweitenmal ein Capillargebiet zwischengeschaltet enthält, genügt die vis a tergo nicht mehr, und infolgedessen kommt es bei bestehender Behinderung des rechten Herzens zur Leberstauung. Wir haben eingehend erörtert, daß die eigenartigen Strömungsverhältnisse in der Leber besondere Hilfsmechanismen benötigen. Doch ist es unhaltbar, mit der Theorie der vis a tergo den Stauungstypus der a. P. erklären zu wollen, denn wir müßten ihn dann bei allen Erkrankungen, die nur das rechte Herz betreffen, das linke aber noch viel weniger, als dies bei der a. P. der Fall ist, affizieren, wie z. B. die Mitralstenose, Emphysem, Kyphoskoliose. in gleicher Weise ausgebildet finden.

Wäre die Stauung bei der a. P. nur auf die schwielige Umklammerung des Vorhofes zurückzuführen, so müßten wir den Vorhofstauungstypus vor uns haben. Gerade bei der a. P. aber ist in den meisten Fällen der periphere Stauungstypus in reinster Ausprägung vorhanden. *Es ist eben, wie* WENCKEBACH *dies*

treffend mit wenigen Worten präzisiert, „der Staudamm um eine kleine Strecke mehr stromaufwärts verlegt".

Viele Autoren haben mit Recht darauf hingewiesen, daß das Auftreten peripherer Stauungszeichen bereits ein Zeichen muskulärer Insuffizienz sei. So kann es zur Summierung des peripheren und zentralen Stauungstypus kommen. Am besten kann man den Szenenwechsel an den Fällen verfolgen, wo es nach der Operation zu einer Besserung der mechanischen Störungen kommt, aber dann aus Gründen muskulärer Herzinsuffizienz der Kreislauf neuerlich versagt. Sehr instruktiv ist diesbezüglich der schon einmal erwähnte, von DENK operierte Fall (Fall 1 der Tabelle) meiner Beobachtung. Die Patientin bot vor der Operation das charakteristische Stauungsbild mit der großen Leber, hartnäckigem Ascites und fehlender Lungenstauung. Die Operation ergab ausgedehnte Verwachsungen mit der vorderen Brustwand und der Pleura. Es wurde die Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels und die Vorderfläche des rechten Ventrikels entrindet, sowie das Herz vom Zwerchfell befreit. Die Operation besserte den Zustand zunächst. Der Ascites machte noch einige Punktionen notwendig, bildete sich aber dann allmählich zurück. Nach einigen Monaten machte sich die schon vorher angenommene Myokardschädigung immer mehr geltend. Jetzt bekam die Patientin hochgradige Lungenstauung, schwere Ödeme und Hydrothorax. Der Ascites hatte sich jetzt nur wenig nachgefüllt, aus dem peripheren war ein zentraler Stauungstypus geworden. Die Patientin starb schließlich an allgemeiner Kreislaufinsuffizienz. (Leider konnte eine Obduktion nicht stattfinden.)

Wir sehen also, daß wir mit der Annahme der Behinderung der Vorhofsdiastole nicht auskommen. Als Ursache für den peripheren Stauungstypus bei der exsudativen und a. P. haben ELIAS und FELLER die *mechanische* Behinderung der Vena cava und der Venae hepaticae nachgewiesen. WENCKEBACH hatte den *funktionellen* Faktor für die Vena cava in die Betrachtung aufgenommen. In weiterer Verfolgung dieser Gedankengänge und auf der Grundlage der genauen Analyse der anatomischen und physiologischen Verhältnisse konnte ich die Bedingungen der mechanischen und dynamisch-funktionellen Behinderung des Abflusses des Blutes von der Leber aufzeigen, durch welche die Grundlagen für die Ausbildung des charakteristischen Stauungstypus gegeben sind, und die durch die Behinderung der Systole und Diastole voll zur Auswirkung gelangen können.

6. Störungen infolge von Myokardschädigung als Folge der adhäsiven Pericarditis.

Das Myokard kann aus verschiedenen Gründen bei dem Krankheitsprozeß beteiligt sein. Wir haben schon erwähnt, daß bei der „rheumatischen" Perikarditis das Myokard oft *miterkrankt* ist. Andererseits können Entzündungsprozesse vom Peri- aufs Myokard übergreifen. Es finden sich besonders an den äußeren Partien des Herzmuskels entzündliche Infiltrate, bzw. daraus resultierende Schwielen, die bis tief in die Papillarmuskeln reichen können. Die derben Schwielen können an den oberflächlichen Muskelpartien zu Druckatrophie führen. Insbesondere können Kalkringe tiefe Rillenbildung zur Folge haben. Noch mehr als unter dem direkten Druck wird das Myokard darunter leiden, daß die Zirkulation desselben durch den derben Schwielenpanzer empfindlich behindert wird. Auf diese Tatsache hat zuerst REHN und vor kurzem wieder erst ORTNER hingewiesen. Es leidet sowohl der venöse als auch der

arterielle Schenkel. Da wir wissen, wie empfindlich der Herzmuskel in bezug auf seine Blutversorgung ist, müssen wir diesem Punkt eine erhebliche Bedeutung zugestehen. Es ist auch möglich, daß die relative Kleinheit des Herzens mancher Fälle zum Teil einer Atrophie des Herzmuskels entspricht. (Ich verweise z. B. auf den Fall BIGGER.) Wir verstehen dann, daß so ein Herz, wenn die Krankheit schon jahrelang gedauert hat, der Belastung des Eingriffes und der durch ihn bedingten veränderten Füllungsbedingungen nicht immer gewachsen sein wird. Bei den meisten Schilderungen der Perikardresektion kehrt die Beschreibung wieder, wie der vorher abnorm blasse oder cyanotisch gestaute Herzmuskel oft nach wenigen Sekunden seine normale Verfärbung wieder gewinnt. Es ist klar, daß dieser Faktor nur durch die Perikard*resektion* günstig beeinflußt werden kann. Dieser besseren Durchblutung des Herzmuskels kommt zweifellos ein gewisser Anteil am günstigen Effekt der Operation zu. Ebenso wie andererseits das Ausmaß der Myokardschädigung für den Erfolg der Operation von entscheidender Bedeutung ist.

7. Störung infolge besonderer Lokalisation der pathologischen Veränderungen.

Wir haben nun die Komponenten besprochen, die bei den allermeisten Fällen von a. P. in Betracht kommen. Zum Schluß sei noch auf gewisse atypische, seltene Befunde hingewiesen, wo die Schwielenbildung nicht an den Prädilektionsstellen prävaliert, sondern andere Lokalisationen das Symptomenbild beeinflussen. Ich habe wiederholt hervorgehoben, daß für gewöhnlich die Schwielenbildung am rechten Herzen an der Facies diaphragmatica, eventuell an der vorderen Thoraxwand überwiegt, diese Fälle bildeten auch die Grundlage meiner Analyse des pathologischen Zustandsbildes. Es sind nun einige wenige Abweichungen bekannt, die erwähnenswerte Varianten darstellen. MATTHES konnte zwei Fälle beschreiben, die von LAEWEN und KIRSCHNER operiert wurden. Bei beiden, besonders bei dem zweiten Falle hatte eine Kalkspange zu einer tiefen Einschnürung zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel geführt. Daneben bestand Schwielenbildung im Bereiche des sonstigen Herzens mit ausgiebiger Kalkeinlagerung. Es ist naheliegend anzunehmen, daß es bei dieser Lokalisation zu einer Stenosierung des Tricuspidalostiums gekommen ist mit den entsprechenden Folgen für den Kreislauf. Diese Fälle zeigten eine beträchtliche Rechtsdilatation. Über die elektrokardiographischen Befunde dieser Fälle wird an anderer Stelle noch zu sprechen sein.

Zeigten diese Fälle den üblichen Stauungstypus und die übliche Bevorzugung des rechten Herzens, die sich nur durch besondere Lokalisation der Kalkspangen auszeichnete, so konnte ich einen Fall beobachten (Fall 2 der Tabelle), der schon klinisch eine Abweichung vom gewöhnlichen Typus darstellte, und der damit Gelegenheit zur Erörterung weiterer pathologischer Möglichkeiten und einiger prinzipiell wichtiger Fragen gibt. Während sonst die Leberstauung und der Ascites praecox die Szene eröffnen, bestand bei diesem Fall, der auch sonst eine ungewöhnliche Ätiologie zeigte, da sich bei ihm die Perikarditis im Anschluß an eine septische Cholecystitis entwickelt hatte, zwar auch eine beträchtliche Leberstauung, aber kein Ascites, und im Vordergrund der Erscheinungen stand ein sich immer wieder rapid nachfüllender, besonders rechtseitiger Hydrothorax.

Wir müssen uns nun fragen, wodurch in diesem und auch in manchen anderen Fällen eine so mächtige Hydrothoraxbildung entsteht. Es sei nun vor allem

auf einen Irrtum hingewiesen, der in der einschlägigen Literatur und auch bei SCHMIEDEN, BRAUER und FISCHER zu verzeichnen ist. Es wird nämlich der Hydrothorax als Folge einer sehr starken Lungenstauung und daher als Ausdruck der Insuffizienz des *linken* Herzens aufgefaßt. Diese Auffassung ist deswegen unrichtig, weil der venöse Abfluß der Pleuren nicht den Weg der Venae pulmonales nimmt, sondern zum größten Teil durch das System der Venae azygos und hemiazygos, zum geringeren durch die Vena mammaria interna erfolgt. Das Blut aus den Pleuren gelangt also in die Vena cava superior. Ein Hydrothorax kann daher nur bei *Rechts*insuffizienz, eventuell bei Drucksteigerung in der Vena cava superior und in den Venae azygos und hemiazygos entstehen. Es kann also die Ursache des Hydrothorax eine zentrale oder periphere sein. *Jedenfalls ist es unrichtig, aus der Tatsache des Hydrothorax auf eine besondere Beteiligung des linken Herzens zu schließen und daraus die Notwendigkeit abzuleiten, gerade auf die Befreiung des linken Ventrikels das größte Gewicht zu legen.*

Wir wissen auch, daß die schwere chronische Stauungsinduration der Lunge, wie wir sie z. B. bei der Mitralstenose durch viele Jahre beobachten können, wohl sehr oft zu Lungeninfarkten, aber nicht häufiger als andere Formen der Herzinsuffizienz zu Hydrothorax führen. Andererseits wird bei der a. P. Hydrothorax in späteren Stadien nicht selten gefunden, ebenso wie bei Tricuspidalvitien, also bei Zuständen, bei denen es zur Stauung *vor* dem rechten Herzen kommt, bei denen wir demgemäß auch die Lungenstauung vermissen. DRESSLER und R. FISCHER haben darauf hingewiesen, daß bei der Tricuspidalstenose im Röntgenbild oft auffallend helle Lungenfelder zu finden sind. Auch bei meinen Fällen wurde im Röntgenbild oft keine Lungenstauung gefunden (Abb. 5, S. 599). Es wird von dieser Tatsache bei der Besprechung der Symptomatologie noch die Rede sein.

Ist nun der Hydrothorax bei der a. P. ausschließlich ein Zeichen der Insuffizienz des rechten Herzens? Es wird dies vielleicht für die Fälle zutreffen, bei denen der Hydrothorax gleichzeitig und auch in der Intensität adäquat den übrigen Stauungserscheinungen im großen Kreislauf auftritt. Wissen wir ja, daß auch sonst Hydrothorax meistens erst auftritt, wenn schon periphere Ödeme nachweisbar sind. In unserem Fall können wir aber direkt von einem „Hydrothorax praecox" sprechen. Wir kommen daher zu der Vermutung, daß auch für den Hydrothorax ein Stauungsmoment vorhanden sein muß, daß schon *vor* dem Herzen angreift. Nach den anatomischen Voraussetzungen müßte diese Störung in der Vena cava superior oder in den Venae azygos oder hemiazygos liegen.

Wir sehen hier eine gewisse Analogie mit der Frage der Leberstauung und des Ascites, wo wir ja auch der schon präkardial bedingten Stauung eine sehr große Bedeutung beigemessen haben. Für die schon an den Venen angreifende Störung spricht vielleicht noch eine Tatsache, die sowohl für die Frage des Hydrothorax, als auch des Ascites von Bedeutung ist, der Einheitlichkeit halber aber erst an dieser Stelle vorgebracht wird. Es ist bekannt, wie besonders rasch sich der Ascites bei der a. P. nachfüllt. Dies gilt auch für den Hydrothorax meines Patienten, aber auch eines Falles von SCHMIEDEN und FISCHER. Schon nach ganz wenigen Tagen war der Pleuraraum wieder aufgefüllt. Ich mußte alle 4—5 Tage, SCHMIEDEN gar jeden Tag die Pleurahöhle punktieren. Wir sehen nun im allgemeinen eine so rasche Nachfüllung von Flüssigkeitsansammlungen bei reiner Herzinsuffizienz, wenn es sich nicht um Fälle handelt, die in ultimis

sind, fast nie, wohl aber bei Pfortaderthrombose, bei Carcinomatose, schwerer Cirrhose, also bei Zuständen, bei denen das Zirkulationshindernis an der Peripherie sitzt. Es wird noch eingehender Beobachtungen bedürfen, ob dieses Unterscheidungsmerkmal von peripherer und zentraler Stauung immer zu Recht besteht. Es sei aber diese Frage hiermit zur Diskussion gestellt. Ich habe ausführlich erörtert, welche mechanische und funktionelle Faktoren für die hepatale Stauung in Betracht kommen. Für die Frage der Vena cava superior und des Azygos- und Hemiazygossystems kommen ähnliche Momente in Betracht.

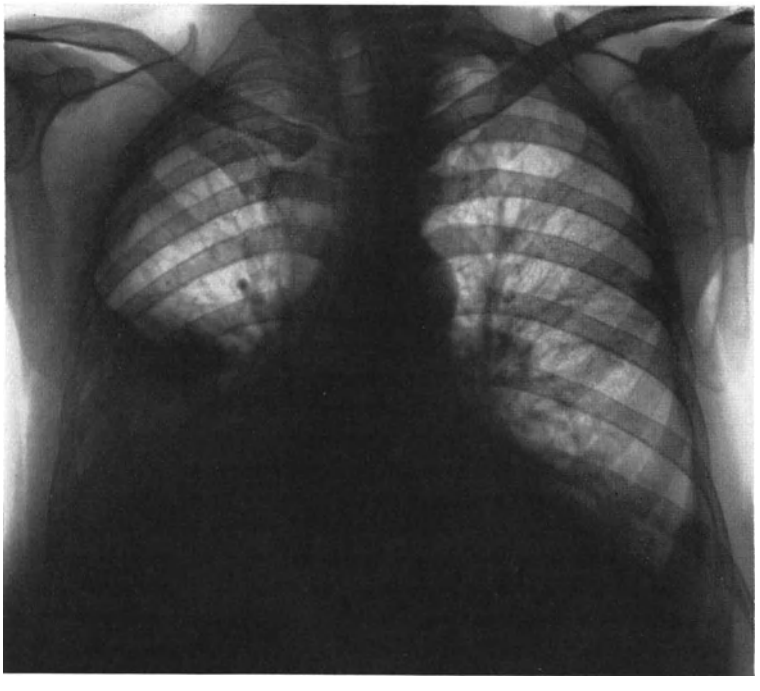


Abb. 2. Fall 2 der Tabelle. Verbreiterung des oberen Cavaschattens, rechts Hydrothorax.

Eine Beteiligung der Vena cava superior bei der a. P. ist von verschiedenster Seite gefunden worden. Es ist diese Frage aus dem Grunde viel weniger kontrovers, weil die Vena cava superior der anatomischen Beobachtung und sogar der klinischen Diagnostik viel zugänglicher ist. Wiederholt wurde die Vena cava superior geknickt oder in Schwarten eingebettet gefunden. Man findet auch oft gewisse Stauungserscheinungen im Bereiche der oberen Körperhälfte, wie leichtes Gesichtsödem und sehr starke Cyanose, die besonders bei horizontaler Lage stärker hervortreten. Die Stauung der oberen Hohlvene läßt sich intra vitam auch leicht an der Verbreiterung des oberen Mediastinalschattens im Röntgenbild erkennen (Abb. 2). SATKE hat das Verhalten der Vena azygos bei rechtsseitigem Hydrothorax studiert. Diesbezügliche anatomische Beobachtungen bei der a. P. fehlen, doch wäre es ohne weiteres verständlich, wenn diese Gefäße bei ihrem Verlauf im hinteren Mediastinum vom pathologischen Prozeß der Mediastino-Perikarditis betroffen wären. Wir wissen, daß intensive Verwachsungen mit dem hinteren Mediastinum sehr häufig zu finden sind. GRAEFF hat

auf schwere Veränderungen des Oesophagus hingewiesen. Einen sehr eindrucksvollen Fall finden wir am reichen Material SAUERBRUCHS.

Eine 34jährige Frau litt außer an kardialen an schweren Schluckbeschwerden. Es bestand der Verdacht auf einen Speiseröhrenkrebs. Die Autopsie ergab eine schwielige Mediastinoperikarditis. Die Cava superior war nur als plattes Band erkennbar. Die Speiseröhre war in der Höhe des 4. Brustwirbels auf der Vorderseite in eine derbe Knochenplatte verwandelt, die wie eine Leiste ins Lumen vorsprang. Es ist klar, daß bei so intensiven Veränderungen des hinteren Mediastinums auch die Venen ergriffen sein können.

In Zukunft wird bei Obduktion ähnlicher Fälle auch auf das Verhalten der Venae azygos und hemiazygos zu achten sein.

In meinem Fall konnte die Röntgenuntersuchung die Beteiligung der Vena cava superior nachweisen. Der obere Mediastinalschatten war besonders rechts verbreitert, der Röntgenologe (Dr. RÖSLER) bezog dieses Bild auf die erweiterte Vena cava superior und wahrscheinlich auch auf Mediastinalerguß oder Verschwartung. Die von Dozent Dr. WINKELBAUER ausgeführte Operation ergab neben schwieliger Umklammerung des ganzen Herzens Verwachsungen mit der linken Pleura und mäßige Verwachsung mit dem Zwerchfell. Intra operationem kommt natürlich die Region der Einmündung der Vena cava superior und vor allem auch das hintere Mediastinum nur teilweise zur Darstellung. Da ja wie auch in unserem Falle nur ein Teil der Hinterwand des linken Ventrikels entrindet, die Hinterwand der Vorhöfe aber natürlich nicht in die Ausschälung einbezogen wird, kann ein Operationsbefund über diese Frage nichts aussagen.

Auch bei der Frage der Vena cava superior müssen neben mechanischen auch funktionelle Momente eine Rolle spielen. Die obere Hohlvene hat ein intraperikardiales Stück, das vom ersten Zwischenrippenraum bis zum oberen Rand des rechten dritten Sternocostalgelenks reicht. Der Herzbeutel bekleidet ihre Vorder- und beide Seitenwände und läßt die Hinterwand frei. Der Einfluß, den die Atmung auf sie ausübt, kommt nach HASSE schon in ihrer Normalform zur Geltung. Außerhalb des Perikards mit kreisförmigem Querschnitt zeigt sie mit zunehmendem Alter innerhalb des Perikards einen immer mehr elliptischen. Diese Veränderung hängt wohl mit der Atmung zusammen. Wird beim Inspirium die vordere Brustwand gehoben, so hat dies eine Hebung und Erweiterung des Herzbeutels zur Folge. Dadurch wird auch die Vena cava superior erweitert und das Einströmen von Blut begünstigt. Wir sehen dies normalerweise am inspiratorischen Leerlaufen der Halsvenen. Bei Bestehen einer a. P. kann dieser Mechanismus selbstverständlich weitgehend gestört sein. An Stelle der Erweiterung kann die inspiratorische Hebung des Sternums Abschnürung und Abknickung der oberen Hohlvene zur Folge haben. Wir sehen die stark gestauten Halsvenen und als Ausdruck der inspiratorischen Behinderung das inspiratorische Anschwellen derselben, Symptome, die zu den konstantesten der a. P. zählen.

Der Abfluß aus der oberen Hohlvene wird durch den aufrechten Gang weitgehend gefördert. Wir sehen ja daher auch bei reiner Herzinsuffizienz sonstiger Ätiologie außer der verstärkten Füllung der Halsvenen fast nie direkte Stauungszeichen. Wenn solche bei der a. P., ähnlich wie es im verstärkten Maße bei Mediastinaltumoren der Fall ist, doch zu finden sind, so spricht dies auch für einen extrakardialen Faktor.

Wir hoffen also auch für den Hydrothorax gezeigt zu haben, daß für seine Entstehung, insbesondere wenn er ein Frühsymptom darstellt, neben der muskulären Insuffizienz des rechten Herzens *mechanische* Behinderung der Vena

cava superior, vielleicht auch der Vena azygos, *funktionelle* Störung der oberen Hohlvene in hohem Maße beteiligt sind. Durch das Zusammenspielen dieser Faktoren glaube ich z. B. den „Hydrothorax praecox" meines Patienten erklären zu können. Der beiderseitige Hydrothorax verschlimmert natürlich wieder die Situation des Herzens und führt daher trotz fehlender schwerer Myokardschädigung zur frühzeitigen peripheren Stauung, die ja auch unser Patient aufwies.

Ich habe nun ausführlich sämtliche Faktoren besprochen, die für die Kreislaufinsuffizienz bei der a. P. kausal in Betracht kommen. Jeder dieser Faktoren mußte unter eingehendster Berücksichtigung der normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie genau analysiert werden. Wir haben gesehen, wie dieselben ineinander greifen, und wie jedes Herausgreifen und Überschätzen eines Faktors zu einseitiger Betrachtung führen muß. Es sei nun nochmals zusammengefaßt, wie wir uns die Entstehung der Stauung bei der a. P. vorzustellen haben.

Zusammenfassung.

Der normale Abfluß des Blutes aus der Leber, welcher unter normalen Umständen durch die eigenartigen anatomischen Verhältnisse an der Einmündungsstelle der Venae hepaticae in die Vena cava inferior unter der Beeinflussung durch die Zwerchfellstätigkeit geregelt wird, ist bei der a. P. entscheidend gestört. Die Störung ist in vielen Fällen eine mechanische infolge direkter Einwirkung beengender Schwarten, in diesen und den meisten anderen Fällen eine funktionelle. Auch der Abfluß aus der Vena cava inferior ist häufig mechanisch, meist funktionell behindert, wobei die funktionelle Störung sich infolge der besonderen anatomischen Verhältnisse nicht in dem Maße geltend macht, wie die der Venae hepaticae. Diese Behinderung wird insbesondere während der Inspiration und jeder Herzsystole zur Geltung kommen. Durch diese Faktoren sind bereits die Elemente des „perikardialen" Stauungstypus gegeben und gewissermaßen die Richtung vorgezeichnet, in der sich die anderen Momente geltend machen. Die Behinderung der Entleerung der Lebervenen führt zu einer Störung des kontinuierlichen Blutstromes. Durch mechanische und funktionelle Behinderung wird auch der Blutstrom aus der oberen Hohlvene gestört. Die Drosselung des venösen Schenkels bedingt eine schlechte Füllung des Herzens, das Schlagvolumen ist schon aus diesem Grunde ein geringeres. Eine Erhöhung desselben bei Leistung durch extrakardiale Einflüsse wird unmöglich gemacht. Wird sonst bei der Arbeit durch vertiefte Atmung und verstärkten Zustrom venösen Blutes die diastolische Erweiterung begünstigt, wird bei der a. P. durch vertiefte Atmung der venöse Zustrom noch mehr gedrosselt, der zusätzlichen Diastole durch Verstärkung des elastischen Zuges der Lunge, wird von seiten des Schwielenpanzers ein unüberwindliches Hindernis entgegengesetzt. Auch die progrediente Dilatation wird durch die geringe Füllung und die schwielige Umklammerung verhindert. Die einströmende verringerte Blutmenge kann trotzdem nur schwer vom Herzen verarbeitet werden, da die Systole schwer behindert ist. Infolge der innigen Verwachsungen wird die Annäherung der einzelnen Herzteile während der Systole schwer gestört, die Revolutionsmöglichkeit des Herzens im Thorax weitgehendst herabgesetzt. Überdies muß das Herz an der Umgebung zerren, oft die Thoraxwand einziehen, in den meisten

Fällen das Zwerchfell mit den Baucheingeweiden heben. Besonders schlimm wird die Behinderung während der Einatmung. Dieser Mehrarbeit ist der Herzmuskel sehr bald nicht gewachsen, da auch die Möglichkeit der Hypertrophie infolge schlechter Ernährung eine geringe ist. Es kommt zur muskulären Insuffizienz, insbesondere am muskelschwächeren und mehr betroffenen rechten Herzen. Die dadurch entstehende Stauung wird sich in der bereits vorgezeichneten Richtung des behinderten Abflusses aus der Leber sehr frühzeitig geltend machen und daher vor allem die hepatoportale Stauung begünstigen. Erst in späteren Stadien, wenn die Myokardinsuffizienz durch Druckatrophie, schlechte Ernährung, evtl. circumscripte Stenosierungen begünstigt fortschreitet, wird auch beträchtliche periphere Stauung auftreten. Dann, evtl. in seltenen Fällen von besonderer Behinderung der Vena cava superior, azygos und hemiazygos auch früher, kann es zur Bildung eines Hydrothorax kommen, der wieder den gesamten Kreislauf auf das ungünstigste beeinflußt. Das frühere oder spätere Einsetzen, die verschiedene Intensität der Symptome muß für jeden Fall aus der genauesten Analyse des anatomischen Befundes erklärt werden können. Das charakteristische Stauungsbild der a. P. kann nur bei Berücksichtigung aller geschilderten Faktoren richtig verstanden werden.

Zur Symptomatologie.

Bei der ausführlichen Besprechung der Anatomie und Pathologie der a. P. mußte natürlich schon manches Symptom erwähnt und seine Entstehung erklärt werden.

Wenn wir die Behandlung der Symptomatologie in der Literatur betrachten, können wir zwei Gruppen von Arbeiten unterscheiden. Die eine beschäftigte sich mit der ausführlichen Beschreibung zahlreicher Einzelsymptome. Ihnen verdanken wir die Arbeiten über den sog. Pulsus paradoxus, den Venenpuls, den Venendruck, die ganze Gruppe der sog. Thoraxsymptome, die Untersuchungen über den Einfluß der Atmung, die Angaben über den Auskultationsbefund am Herzen, in letzter Zeit dann die Röntgen- und elektrokardiographischen Befunde. Parallel mit der Ausarbeitung der Symptomatologie ging das Bestreben nach einer Einteilung der verschiedenen Formen der a. P. Die zweite Gruppe der Autoren beschäftigt sich vor allem mit der Ausarbeitung des allgemeinen Krankheitsbildes. Ihnen verdanken wir die Darstellung des charakteristischen Stauungstypus und damit der *wesentlichsten* Symptome.

Wir wollen uns zuerst mit dieser Frage beschäftigen. Wir verdanken vor allem F. Pick die Schilderung der so wichtigen Tatsachen, daß bei der a. P. vor allem Leberstauung und Ascites das klinische Bild beherrschen. Er grenzte das Symptomenbild von dem der Lebercirrhose ab, führte den Terminus „perikarditische Pseudolebercirrhose" ein und erkannte damit, daß die cirrhotischen Veränderungen in der Leber sekundärer Natur sind. Kurz darauf beschrieben französische Autoren, vor allem Hutinel, das gleiche Krankheitsbild und sprachen von «Cirrhose cardiaque». Es folgten dann die ersten experimentellen Arbeiten von Hess, der als erster den Beweis erbringen konnte, daß experimentell erzeugte Perikardveränderungen das Picksche Syndrom zur Folge haben können. Diese Befunde wurden durch die experimentellen Arbeiten von Klose, Beck, Claude und Griswold, Ochsner, Alton und Hermann,

MUSSER und HERMANN bestätigt und erweitert. Dieses klassische Bild des Ascites praecox mit der großen Leber und evtl. sekundärer cirrhotischer Stauungsinduration kehrt seither in allen Schilderungen wieder. Trotzdem wurde aber in den nächsten Jahren doch immer wieder das entscheidende Gewicht auf die speziellen Symptome der verschiedenen oben erwähnten Gruppen gelegt. Dafür liegen verschiedene Gründe vor. Vor allem ist die Symptomatologie eine polymorphe, und es war das naheliegende Bestreben der Beschreiber einzelner Symptome, dieses als wesentlich für die Diagnose anzusprechen. Noch mehr vielleicht kam in Betracht, daß die a. P. vielen, auch sehr erfahrenen Diagnostikern die unangenehmsten Überraschungen bereitet hat. Sie fand sich oft bei der Atiopse von Fällen, deren klinisches Bild nicht daran denken ließ, sie wurde vielfach diagnostiziert, ohne daß die Diagnose durch die Autopsie bestätigt wurde. Und gerade seitdem die Diagnose der a. P. zur Grundlage für die Indikation zur Ausführung eines lebensrettenden Eingriffes wurde, hat man um so mehr nach sog. sicheren Zeichen gesucht, um die Verantwortung für den nicht gleichgültigen Eingriff übernehmen zu können. Es ist doch ein gewaltiger Unterschied, ob der Chirurg oder der pathologische Anatom der Richter unserer Diagnose ist. Die Art der BRAUERschen Operation, die damit im Zusammenhang stehende Auffassung der Pathologie der a. P. und die Erklärung der Erfolge dieser Methode lenkten die größte Aufmerksamkeit auf die sog. Thoraxphänomene (systolische Einziehung, diastolisches Vorschleudern, die veränderte Atemexkursion des Sternums usw.).

Es war das große Verdienst VOLHARDS wieder das Hauptgewicht auf das allgemeine Krankheitsbild gelegt zu haben. Maßgebend für seine Darstellung war die Beobachtung, daß die Thoraxphänomene bei einer Reihe von Patienten fehlen können. Er forderte daher mit Recht, daß die Diagnose auch unabhängig davon gestellt werden muß. Es ergaben sich für ihn dabei folgende diagnostische Erwägungen: Die Entscheidung zwischen einer peripher gelegenen Ursache für die meist im Vordergrund des klinischen Bildes stehende portale Stauung, also einer Cirrhose oder Pfortaderobliteration und einer zentralen Genese ist relativ leicht zu stellen. Wenn aber die Ursache für eine schwerste Kreislaufstörung zentral gelegen ist, so sind wir gewohnt, ein sehr großes Herz, einen hebenden Spitzenstoß, oft Vorhofsflimmern und die Zeichen einer schweren valvulären oder muskulären Erkrankung zu finden. Nach VOLHARD ist aber das Herz bei der a. P. klein, insbesondere das rechte, die Herztöne rein, der Puls immer rhythmisch. Findet sich gleichzeitig schwerste venöse Stauung, als deren Ausdruck VOLHARD auf die Überfüllung der Halsvenen und den sehr hohen Venendruck hinweist, so haben wir das Recht, eine a. P. anzunehmen. Ähnlich ist auch die Darstellung POLLITZERS.

Diese Schilderung VOLHARDS galt insbesondere für die Fälle von schwieliger Umklammerung des Herzens, die er als „innere Spielart" von der „äußeren" unterscheidet. Entscheidend für die Annahme der äußeren Spielart bleiben die Thoraxphänomene.

Zu dieser Darstellung VOLHARDS ist folgendes zu bemerken. Wir haben bei der Erörterung der Pathologie der a. P. eingehend dargestellt, daß die Intensität der vorderen Adhäsionen nicht maßgebend für die Beurteilung der pathogenetischen Faktoren sein kann. Noch viel weniger gilt dies für die Bedeutung der daraus resultierenden Thoraxsymptome als Grundlage für die

Trennung verschiedener Spielarten. Wir haben schon dargelegt, daß die systolische Einziehung auch ohne vordere Adhäsionen gefunden werden kann. Insbesondere ORTNER hat auf die Bedeutung der hinteren Fixierungen des Herzens für ihre Entstehung hingewiesen. Aber sie kann auch bei ausgedehnten Verwachsungen mit der vorderen Brustwand fehlen. Es hat darauf gerade SCHMIEDEN und FISCHER hingewiesen, die das Fehlen der Einziehung mit der progredienten schwieligen Einschnürung erklären. Es wäre dies ein Zeichen hochgradiger Myokardinsuffizienz. Ist diese sehr fortgeschritten, so wird auch die Brustwand nicht mehr eingezogen werden können. Wir haben ausführlich geschildert, daß das Bestehen oder Fehlen der vorderen Adhäsionen nicht entscheidend für die Art der Behinderung des Herzens ist. Aber auch die Therapie wird nach den heutigen Anschauungen nicht mehr von dieser Unterscheidung entscheidend beeinflußt werden, da wir uns in den seltensten Fällen mit der reinen BRAUERschen Operation begnügen werden. Daher möchte ich die Einheitlichkeit des ganzen Krankheitsbildes noch mehr unterstreichen. Die Trennung der sog. zwei Spielarten ist anatomisch fast nie streng durchführbar. Die diagnostische Unterscheidung ist meist undurchführbar. Wir sollten daher auch auf die schon so vereinfachte VOLHARDsche Einteilung verzichten und uns damit begnügen die a. P. zu diagnostizieren, inwieweit sie die Ursache von Kreislaufsinsuffizienz abgibt. Davon seien nur die partiellen, strangförmigen Verwachsungen abgetrennt, die aber nie zur allgemeinen Kreislaufsinsuffizienz führen.

Leider liegen aber die Verhältnisse für die Diagnose vielfach nicht so einfach, wie es nach der Darstellung VOLHARDS den Anschein haben könnte.

Die erste Einschränkung bezieht sich auf die Herzgröße. Wir müssen da vor allem an die anatomischen Erörterungen erinnern. Die Herzgröße bei der a. P. muß von folgenden Momenten abhängen:

1. Vom Zustand des Herzens vor dem Ausbruch der Perikarditis, daher auch von der Ätiologie und Ausbreitungsart derselben.

2. Von der Menge des perikarditischen Exsudates und dem Zeitpunkte seiner Organisierung.

3. Von der Möglichkeit, auf die systolische Behinderung mit Dilatation zu reagieren.

Es wird daher bei rheumatischer Perikarditis das Herz eher in vergrößertem Zustande „eingemauert" werden. Ebenso wird bei nur geringer Exsudatbildung das Herz größer sein. Dabei muß nicht nur eine etwaige Eindellung der Vorhöfe durch große Exsudatmengen in Betracht zu ziehen sein, sondern auch die schlechte Füllung des Herzens infolge der schon bei geringerem Drucke eintretenden Kompression der Venen. Auch die Möglichkeit, auf die bestehende systolische Behinderung mit Dilatation zu reagieren, scheint bei gewissen Fällen gegeben zu sein. Denn sonst wäre die nach der BRAUERschen Operation z. B. von ROUSSLACROIX beobachtete und mit Röntgenbildern belegte Verkleinerung vorher großer Herzen nicht erklärlich.

Entsprechend diesen theoretischen Voraussetzungen finden wir auch wirklich am eigenen und dem in der Literatur festgelegtem Material, daß das Herz bei der a. P. durchaus nicht immer klein ist. Was mein Material anbetrifft, das 17 Fälle von sicherer a. P. umfaßt, bestand bei 9 Fällen eine ausgesprochene, wenn auch nie hochgradige, bei 3 Fällen eine geringe Herzdilatation (s. Tabelle).

In einem weiteren Fall war die Dilatation durch ein rechtsseitiges abgekapseltes, perikardiales Exsudat, wie dies ja auch von SCHMIEDEN und FISCHER beschrieben wurde, vorgetäuscht. Beträchtliche Dilatation zeigten die Fälle von ROUSSLA-CROIX, mehrere Fälle von SAUERBRUCH, eine mäßigere der von CURCHILL und viele andere besonders in der älteren Literatur niedergelegten Fälle. Sehr charakteristisch dafür, daß die Herzgröße von dem speziellen anatomischen Befund abhängt, sind die Fälle von MATTHES. Beide Fälle zeigten eine ausgesprochene Rechtsdilatation, die vielleicht mit der Einschnürung der Gegend des Tricuspidalostiums durch verkalkte Stränge erklärt werden kann. Dies gilt auch für den von ELIAS und FELLER obduzierten Fall WINKELBAUERS. VOLHARD selbst beschrieb beträchtliche Hypertrophie des rechten Vorhofes und erklärte damit den von ihm gefundenen auriculären Leberpuls.

Die Darstellung der Herzgröße bei der a. P. muß daher anders formuliert werden. Wir können sagen: Das Herz bei der a. P. ist oft wenig, manchmal fast gar nicht vergrößert, in seltenen Fällen verkleinert. Es kann aber auch in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einer, wenn auch nur selten sehr erheblichen Herzdilatation kommen. Dieselbe kann alle Herzteile, besonders aber das rechte Herz umfassen. Fast immer ist aber das Herz bei der a. P. relativ klein, d. h. nicht so groß wie bei anderen Herzerkrankungen, die eine so schwere Kreislaufsinsuffizienz zur Folge haben.

Eine ähnliche Einschränkung ist auch für andere von *Volhard* als charakteristisch angeführte Zeichen notwendig. So bestand bei 6 von meinen Fällen dauerndes Vorhofsflimmern. Arhythmien werden auch von anderen Autoren erwähnt, z. B. von SAUERBRUCH. Einer meiner Fälle behielt sein Vorhofsflimmern auch nach der erfolgreich durchgeführten Operation (Fall SCHNITZLER-FEHER). Der Patient, der, wie bereits erwähnt, vor 12 Jahren nach BRAUER operiert wurde, zeigte gehäufte Extrasystolen.

Auch die Herztöne sind nicht immer rein. Es kann die a. P. mit einem Vitium vergesellschaftet sein, und wird man dann den für dasselbe charakteristischen Auskultationsbefund finden. So wird nicht allzu selten Mitralstenose neben a. P. gefunden. Aber auch ohne Vitium kommen, wenn auch uncharakteristische systolische Geräusche nicht selten vor.

Alle diese Momente können die Diagnose sehr erschweren. Besteht bei einem Fall der charakteristische Stauungstypus mit dem Ascites praecox bei kleinen Herzen, reinen Herztönen und regelmäßigem Puls, wird die Diagnose nie besonders schwierig sein. Ist das Herz aber vergrößert und finden wir Vorhofsflimmern und Geräusche, dann werden wir wohl doch zur Sicherung der Diagnose auf andere Symptome und diagnostische Hilfsmittel angewiesen sein. Die Bedeutung des allgemeinen klinischen Bildes soll damit nicht geringer eingeschätzt werden, doch bedarf auch dieses nach dem bisher Erörterten einer etwas anderen Formulierung. Es kommt nicht auf die absolute Größe des Herzens an, auch muß der Stauungstypus nicht immer so charakteristisch sein. Auf jeden Fall wird aber immer eine gewisse Inkongruenz zwischen der Schwere und vor allem der Hartnäckigkeit der Kreislaufsinsuffizienz und dem Befund an Herzen bestehem, sogar wenn daneben ein Klappenfehler gefunden wird. Zwei Momente sind es, die für den Verlauf der Stauungserscheinungen der a. P. charakteristisch sind. Erstens ihre große Hartnäckigkeit. Trotz ausgiebiger Reaktion auf Novurit, Salyrgan und Urea füllen sich die Ergüsse der

serösen Höhlen in erstaunlich kurzer Zeit wieder nach und machen schließlich immer öfter Punktionen notwendig. Ich habe schon erwähnt, daß dieses Verhalten meiner Meinung nach besonders für den peripher-mechanischen Charakter der Stauung spricht. Zweitens das oft jahrelange Bestehen der Hydropsien bei manchmal noch leidlichem Allgemeinbefinden. Wenn eine Herzinsuffizienz anderer Genese sich so rasch erneuernde Hydropsien zeigt, so handelt es sich wohl meistens um einen terminalen oder präterminalen Zustand. Nur die Tricuspidalfehler können jahrelang bestehende schwerste portale Stauung haben. Aber auch da wird sich der Ascites bei noch leidlichem Zustand des Herzens nie so rasch nachfüllen, und auch sonst ist ja das Bestehen eines Tricuspidalfehlers so charakteristisch, daß er der Diagnose schwer entgehen wird. Dieselben Charakteristika gelten für die sicher seltenen Fälle, wo andere Stauungserscheinungen, z. B. bei meinen schon erwähnten Falle der Hydrothorax, die Szene eröffnen. Der charakteristische Stauungstypus, die Inkongruenz zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und dem objektiven Herzbefund, der charakteristische Verlauf der Hydropsie, sind durchaus wesentliche Bausteine für die Diagnose der a. P. Wir sehen, daß wir oft nicht eine Zustandsdiagnose, sondern eine Diagnose, die den Verlauf der Erkrankung zur Grundlage hat, stellen können. In sehr vielen Fällen, insbesondere wenn es sich um schon erwähnte Atypien handelt, oder wenn wir es mit einem noch frühen Stadium der Erkrankung zu tun haben, in dem die klinischen Erscheinungen noch nicht ein so schweres und vor allem ein so gewohntes Bild erreicht haben, vor allem aber wo die so verantwortungsvolle Frage der Operation an uns herantritt, werden wir doch wieder auf die sog. feineren diagnostischen Hilfsmittel zurückgreifen. Wir müssen daher auf gewisse Probleme derselben näher eingehen. Wir können die Symptome folgendermaßen gruppieren.

1. Die sog. Thoraxphänomene. 2. Veränderung der Perkussion und Auskultation. 3. Befunde an Gefäßen und am Puls. 4. Die Veränderungen des Röntgenbildes. 5. Die Veränderungen des Elektrokardiogramms.

1. Unter den sog. Thoraxphänomenen verstehen wir Veränderung der pulsatorischen Erschütterung der Herzgegend, pulsatorische Veränderungen an anderen Stellen des Thorax sowie die veränderten Exkursionen derselben bei der Atmung.

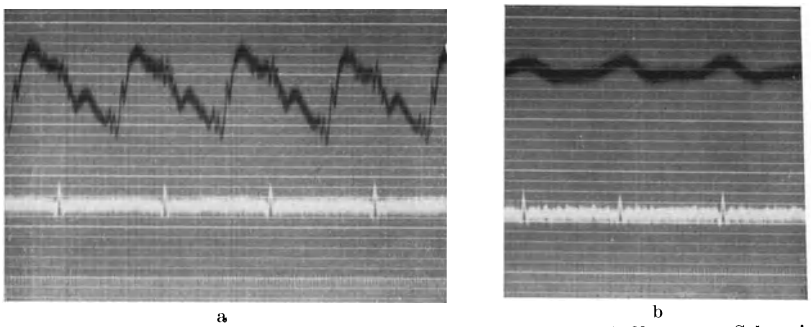
Es ist bekannt, daß der Spitzenstoß bei der a. P. meist fehlt oder kaum fühlbar ist. Wie aus der diagnostischen Tabelle ersichtlich, zeigten die meisten meiner Fälle dieses Verhalten. Es ist dies ein sehr wichtiges Zeichen, da ja in den meisten Fällen von ähnlich schwerer Kreislaufinsuffizeinz ein hebender Spitzenstoß gefunden wird.

Die systolische Einziehung, die sich nicht nur auf die Intercostalräume, sondern auch auf Rippen und evtl. das Sternum bezieht, sowie das diastolische Vorschleudern galten lange als die führenden Symptome der a. P. So bezeichnet Romberg diese Symptome als die einzigen sicheren Zeichen derselben. In unserem Material war eine systolische Einziehung an 6, das diastolische Vorschleudern an 3 Fällen nachweisbar. Bei einem weiteren Fall konnte die systolische Einziehung nur graphisch dargestellt werden (Abb. 3a). Auch andere Autoren, besonders Volhard, Schmieden und Fischer heben hervor, daß diese Symptome oft fehlen. *Wenn sie vorhanden sind, stellen sie ein ungemein wertvolles Zeichen dar, wenn sie fehlen, darf das Bestehen einer a. P. deswegen*

nicht ausgeschlossen werden. Ebenso wenig darf das Bestehen oder Fehlen dieses Symptomes zur Grundlage einer Einteilung werden oder richtunggebend für die einzuschlagende Therapie sein.

Das BROADBENTsche Phänomen konnte an dem dieser Bearbeitung zugrundeliegenden Material nicht gefunden werden. Doch sah ich es vor vielen Jahren einmal bei einem Fall von a. P. Auch nach den sonstigen Urteilen der einschlägigen Literatur kommt diesem Symptom keine besondere Bedeutung zu. Dies gilt auch für das Symptom von OLIVER-CARDARELLI. Das von WENCKEBACH beschriebene Zurückbleiben des unteren Sternums bei der Atmung konnte zweimal beobachtet werden. Auch dieses Symptom kann, wenn es vorhanden ist, die Diagnose wesentlich stützen.

2. Perkussion und Auskultation des Herzens ergeben nur wenig charakteristische Befunde. Die Perkussion ergibt oft eine fehlende Verschiebung des



a b

Abb. 3a und b. Fall 1 der Tabelle. Elektrokardiogramm und Spitzenstoßkurve. a Sehr niedrige Ausschläge, fehlende T-Zacke, negativer Spitzenstoß. b Aurikulärer Leberpuls.

Herzens bei Lagewechsel, ein Zeichen, daß sonst nur bei sehr beträchtlicher Herzdilatation vorkommen kann. Die Auskultation ergibt, wie schon erwähnt, nicht immer reine Töne. In 6 Fällen bestand Spaltung des zweiten Tones. Einmal präsystolischer Vorschlag, in 4 Fällen systolische Geräusche, in 3 Fällen war gleichzeitig ein Klappenfehler anzunehmen. Bei 6 Fällen bestand Vorhofsflimmern. Der von ORTNER und POLLITZER beschriebene „halbierte Pendelrhythmus" konnte nur einmal andeutungsweise festgestellt werden. Die Herztöne sind oft auffallend leise und dumpf. All diese Auskultationsphänomene können auch bei anderen Herzaffektionen, insbesondere bei Myokarderkrankungen gefunden werden und sind daher vollkommen uncharakteristisch.

Viel wichtiger sind die Befunde an den Gefäßen und am Puls. Die starke Stauung der seitlichen Halsvenen ist ein Symptom, das wohl fast nie fehlen wird. Die Stauung ist meist noch intensiver als sie bei anderen Insuffizienzzuständen gefunden wird. Während sonst die Halsvenen in der Inspiration kollabieren, fehlt die inspiratorische Entleerung der Halsvenen bei der a. P. fast immer. Es kommt im Gegenteil entsprechend der beschriebenen Behinderung des Herzens und der Gefäße durch die Atmung zu einer noch stärkeren Stauung. Erst in der Atempause schwellen die Venen etwas ab. Dieses diagnostisch so wichtige Symptom kommt bei keiner anderen Form der Herzinsuffizienz vor.

Entsprechend der offenbar sehr geringen Strömungsgeschwindigkeit sind die an den Halsvenen zu sehenden Pulsationen meist sehr gering. Wie schon erwähnt,

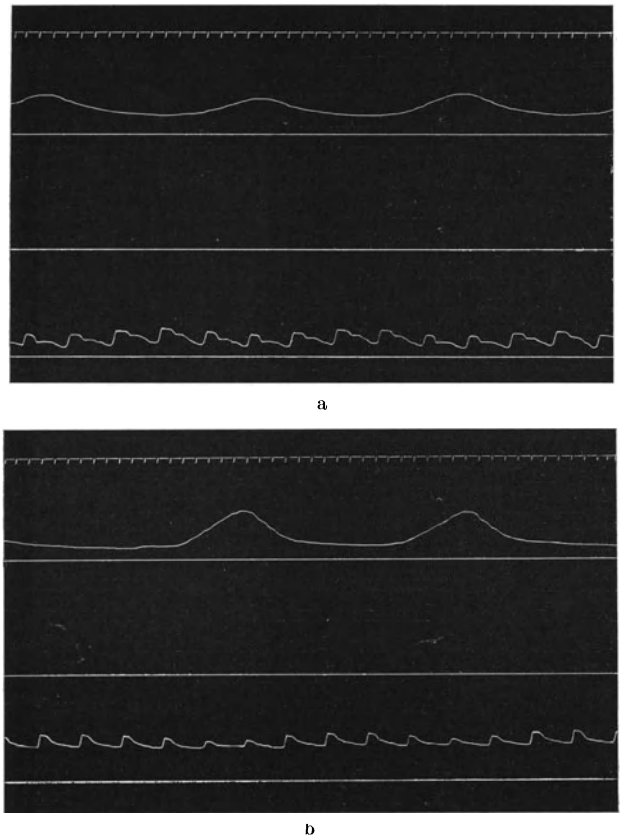
wird eine hohe Vorhofszacke *nicht* gefunden. Der diastolische Venenkollaps ist relativ selten und auch nicht für die a. P. charakteristisch. Es kommt diesem Symptom keine diagnostische Wertigkeit zu.

Um so wichtiger sind die Veränderungen des arteriellen Pulses, und zwar der sog. Pulsus paradoxus. Ich brauche an dieser Stelle nicht ausführlicher auf diese Frage einzugehen und verweise auf meine mit R. FISCHER erfolgte Publikation. Ich will nur, da diese Frage vielfach mißverständlich behandelt wird, kurz folgendes hervorheben.

Nach einer kurzen Zeit, in der der sog. Pulsus paradoxus als führendes Zeichen der a. P. galt, kam er gänzlich in Mißkredit, da er auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen gefunden wurde. Erst der ausgezeichneten Analyse von WENCKEBACH verdanken wir die bekannte Differenzierung in Pulsus paradoxus extrathoracalis, dynamicus und mechanicus. Bei der letzten, für die a. P. charakteristischen Form finden sich die höchsten Pulse nicht wie bei den anderen im Exspirium, sondern in der Atempause. Diese so klare Feststellung WENCKEBACHs wurde merkwürdigerweise in der Literatur nur ausnahmsweise (v. d. MANDELE) entsprechend gewürdigt. Dies, trotzdem diese Pulsveränderung außer der a. P. nur bei Krankheiten vorkommt, die einer Diagnose leicht zugänglich sind, wie schwerste Kyphoskoliose, großes Aortenaneurysma, großes Perikardialexsudat, Mediastinaltumoren, und daher ein ungemein wertvolles Symptom darstellt. Nach meinen Ausführungen über den Einfluß der Atmung auf den Kreislauf bei der a. P. ist auch eigentlich eine solche Veränderung des Pulses unbedingt zu erwarten. Wie gesagt wurde die WENCKEBACHsche Unterscheidung oft nicht beachtet oder aber die von ihm beschriebene Veränderung des Pulses *vermißt*. So konnten SCHMIEDEN und FISCHER bei ihrem Material diese Pulsform nur selten finden. WENCKEBACH und v. d. MANDELE fanden dieses Symptom in mehreren Fällen und konnten auch bei Entwicklung von a. P. die Entstehung dieses Zeichens beobachten. Bei meinem Material fand es sich bei der gewöhnlichen Untersuchungsmethode in 7 Fällen.

Wir besitzen nun in der Untersuchung des Pulses unter gleichzeitig proximal angewendetem Manschettendruck eine Methode, die es uns in die Hand gibt, viel geringere Unterschiede zu registrieren und dadurch die Feinheit und Genauigkeit der Methode zu vervielfältigen. Ich konnte dies mit S. PELLER für den Pulsus alternans und mit R. FISCHER für die respiratorischen Schwankungen beweisen. Wir fanden mit dieser Methode, daß die inspiratorische Verkleinerung und die exspiratorische Zunahme des Pulses, wie es nach dem bekannten Einfluß der Inspiration auf das Herz eigentlich zu postulieren war, ein durchaus normales Verhalten ist, das nur bei verschiedenen Krankheitszuständen verstärkt auftreten kann. Lediglich das von WENCKEBACH beschriebene Verhalten, das er als Pulsus paradoxus mechanicus bezeichnet hat, stellt eine pathologische Veränderung dar. Wir haben daher auch vorgeschlagen, endlich den irreführenden Namen des Pulsus paradoxus aufzugeben und die Veränderung des Pulses, bei der die größten Ausschläge in die Atempause fallen, nach ihrem Entdecker WENCKEBACHschen Puls zu nennen. Diese pathologische Veränderung wurde wie gesagt außer der a. P. nur bei schwerster Thoraxdeformation oder schwerer Raumbeengung im Mediastinum gefunden. Während die diagnostische Bedeutung dieses Symptomes aber dadurch beeinträchtigt war, daß es nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle nachweisbar

war, konnte es mit der erwähnten Methode bei allen daraufhin untersuchten, das sind 16 Fällen gefunden werden (Abb. 4). Es gelingt die Differenzierung dieser Störung auch beim Bestehen von Vorhofsflimmern, wenn man genügend lange Strecken registriert. Hingegen konnte ich bei dem oben erwähnten, nach BRAUER operierten Fall nicht entscheiden, ob diese Veränderung noch besteht, da vollkommen unregelmäßige Extrasystolen die Beurteilung der Kurve unmöglich machten. Von den erwähnten Fällen wurden 11 schon in der früheren Publikation berücksichtigt.



a

b

Abb. 4 a und b. Fall 6 der Tabelle. Sphygmogram. a Ohne Druck keine deutlichen Veränderungen. b Bei 100 mm Druck WENKEBACHscher Puls (höchste Pulse in der Atempause) deutlich nachzuweisen.

Es sollte diese Untersuchungsmethode bei jedem auf a. P. verdächtigen Fall unbedingt in Anwendung gebracht werden und kann der Befund des „WENCKEBACHschen Pulses" insbesondere bei atypischen Fällen unter Umständen für die Diagnose von großer Wichtigkeit sein. In dem von mir schon wiederholt erwähnten Fall von „Hydrothorax praecox" konnte überdies fast unmittelbar nach der Operation das Verschwinden des pathologischen Verhaltens besonders schön beobachtet werden. Man sah jetzt das normale Verhalten, nämlich die kleinsten Pulse im Inspirium, die größten im Exspirium.

Diese Befunde sind nicht nur von diagnostischer Bedeutung, sondern bestätigen auch die Ansicht, daß die Behinderung durch die Atmung für *alle* Fälle zu Recht besteht. Es widerlegt dies auch die Ansicht SCHMIEDENS und FISCHERS, die das Fehlen des „WENCKEBACHschen Pulses" damit erklären, daß ein von mächtigen Schwarten eingemauertes Herz dem Zug des Zwerchfells nicht folgen kann.

Der Venendruck wurde nur an 2 Fällen gemessen. Er betrug 225—240 mm. Es sei aber erwähnt, daß diese, sowie die von VOLHARD, SCHMIEDEN und FISCHER und zahlreichen amerikanischen Autoren erwähnten Werte nicht exzeptionell hoch sind, und daß ähnliche Werte auch bei schweren Dekompensations-

zuständen anderer Ätiologie gefunden werden. Es ist übrigens bemerkenswert, daß bei experimentell erzeugter a. P. die Erhöhung des Venendruckes noch vor dem Auftreten sichtbarer klinischer Veränderungen nachgewiesen werden kann.

Eine große Bedeutung für die Diagnose der a. P. hat die Röntgenuntersuchung gewonnen. Ich verweise hier auf die ausgezeichnete Schilderung SCHMIEDENs und FISCHERs. Die wichtigsten Zeichen sind die äußerst geringen pulsatorischen Ausschläge, insbesondere am rechten Herzrand, die merkwürdig zeltförmige Herzfigur mit der Verschattung des Herz-Zwerchfellwinkels, sichtbare Schwartenzüge, Kalkspangen, Verbreiterung des Schattens der Vena cava

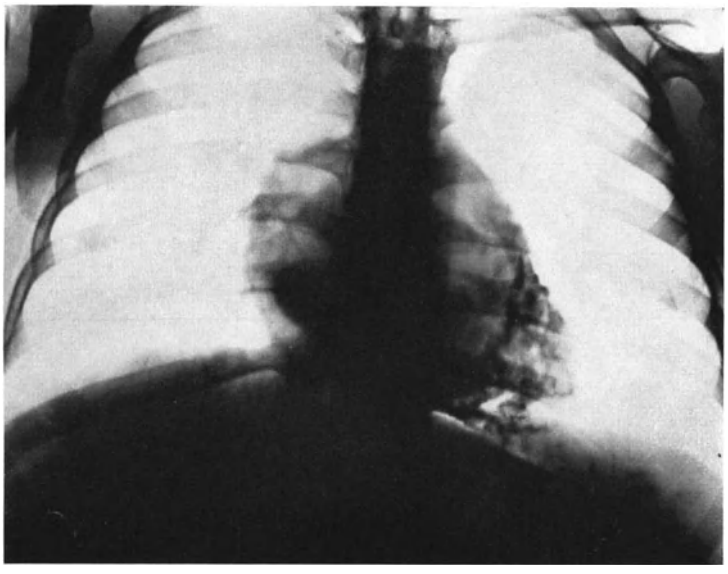


Abb. 5. Fall 3 der Tabelle. Mitral konfiguriertes Herz, Kalkpanzer, abnorm helle Lungenfelder.

superior, Verschattung des Retrosternalraumes, des hinteren Mediastinums, mangelnde Änderung der Lage des Herzens bei Atmung und Lagewechsel, starke pulsatorische Traktion des Diaphragmas.

In einem Punkt kann ich mit der Darstellung dieser Autoren nicht übereinstimmen. Wir wissen, daß die Stauung bei der a. P. meistens schon *vor* dem rechten Herzen besteht. Ich habe ausführlich auseinandergesetzt, daß dies auch für die Fälle mit Hydrothorax gilt. Es besteht also ein Zustand, wie ihn in dieser Hinsicht von den Herzfehlern am reinsten die Tricuspidalstenose zeigt. Ebenso wie bei diesen Herzfehlern, worauf auch DRESSLER und R. FISCHER hingewiesen haben, findet man bei der a. P. ziemlich oft trotz schwerster Hydropsie *keine* Zeichen einer vermehrten Lungenstauung. Es können im Gegenteil die Lungenfelder ziemlich hell sein. Auf diese Tatsache hat ROESLER bei mehreren der von ihm untersuchten Fälle hinweisen können und dieses Symptom, seitdem darauf geachtet wurde, an 4 meiner Fälle gefunden (Abb. 5). Ausgesprochen intensive Lungenstauung bestand selten, so bei einem Fall, der gleichzeitig ein Vitium hatte. Es wird auf dieses Verhalten noch weiter zu achten sein.

Übersichtstabelle über die wichtigsten Symptome

Fall	Spitzenstoß	Systolische Einziehung	Diastolisches Vorschleudern	WENCKEBACHsches Atmungsphänomen	Gestaute Halsvenen	Inspiratorisches Anschwellen der Halsvenen	WENCKEBACHscher Puls (ohne Manschettendruck)	WENCKEBACHscher Puls (mit Manschettendruck)
1.	Nicht palpabel	—[1]	—	—	+	+	—	+
2.	„	—	—	—	+	+	+	+
3.	„	+	—	—	+	+	+	+
4.	„	+	—	—	+	+	+	—?[2]
5.	„	—	—	+	+	+	+	+
6.	„	—	—	+	+	+	—	+
7.	Palpabel	—	—	—	+	+	—	+
8.	Eben palpabel	+	—	—	+	—	—	+
9.	Nicht palpabel	+	+	—	+	+	—	+

[1] Bei graphischer Darstellung systolische Einziehung. [2] Wegen gehäufter Extra-

von 17 Fällen von adhäsiver Perikarditis.

Elektrokardiogramm	Auskultation	Röntgen	Sonstige Angaben
Sehr niedrige Ausschläge, fehlende T-Zacke, fehlende Verschiebung der elektrischen Achse bei Lagewechsel.	Angedeuteter Pendelrhythmus.	Kugeliger, wenig vergrößerter Herzschatten, extrem kleine Pulsation, keine Lungenstauung. Breite Vena cava sup.	Ätiologie: rheumatisch? Perikardresektion (DENK), vorübergehende Remission.
Kleine Ausschläge. Fehlende Verschiebung der elektrischen Achse bei Lagewechsel.	Dumpfe Töne.	Vena cava superior verbreitert. Fast fehlende Pulsation, keine Lungenstauung, sehr geringe Verbreiterung.	Ätiologie: septische Cholecystitis. Perikardresektion (WINKELBAUER), Sehr guter Erfolg.
Vorhofsflimmern.	Systolisches Geräusch, 2. Ton gespalten.	Rechtsvergrößertes Herz, Kalkschale, rechts fehlende, links sehr geringe Pulsation, helle Lungenfelder.	Ätiologie: rheumatisch? Perikardresektion (SCHNITZLER). Sehr guter Erfolg.
?	Lautes systolisches Geräusch.	Mitral-aortisch konfiguriertes Herz. Rechts fehlende Pulsation.	Ätiologie: ? BRAUERsche Operation sehr guter Erfolg (EWALD).
Sehr kleine Ausschläge.	Systolisches Geräusch.	Extrem kleine Pulsationen, Herz allseitig vergrößert, Verschwartung an der Herzspitze, breite Vena cava sup.	Ätiologie: Tuberkulose. Beobachtung der Entwicklung aus akuter Perikarditis. Operation verweigert.
Rechtsüberwiegen, niedrige Ausschläge. T-Zacke sehr niedrig. Überleitungszeit 0,20 Sek.	1. Ton gespalten.	Mittelgradig vergrößertes Herz, mitral-aortisch konfiguriert, sehr kleine Pulsationen, besonders rechts, Herz-Zwerchfellwinkel spitz.	Ätiologie: Cholecystitis? Beobachtete Entwicklung aus akuter Perikarditis.
?	Reine Töne.	Sackartige Vorwölbung anschließend an das rechte Herz.	Ätiologie: rheumatisch? Autopsie: abgesacktes Perikardexsudat, rechts adhäsive Perikarditis.
Vorhofsflimmern.	Gespaltener 2. Ton.	Beiderseits verbreitertes Cor, rechts fehlende, links sehr kleine Pulsation. Mit Ausnahme der Spitze die ganze Oberfläche verkalkt.	Ätiologie: Tuberkulose? Autopsie: adhäsive Perikarditis.
Vorhofsflimmern. Sehr kleine Ausschläge, fehlende T-Zacke. Rechtsüberwiegen.	2. Ton gespalten.	Herz mäßig vergrößert. Adhäsion am linken Herzrand. Intensive Verschwartung rechts.	Ätiologie: rheumatisch? Autopsie: adhäsive Perikarditis.

systolen Unterscheidung nicht möglich.

Übersichtstabelle über die wichtigsten Symptome

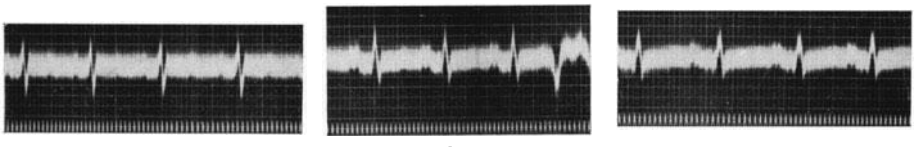
Fall	Spitzenstoß	Systolische Einziehung	Diastolisches Vorschleudern	WENCKEBACHsches Atmungsphänomen	Gestaute Halsvenen	Inspiratorisches Anschwellen der Halsvenen	WENCKEBACHscher Puls (ohne Manschettendruck)	WENCKEBACHscher Puls (mit Manschettendruck)
10.	Nicht palpabel.	—	—	—	+	—	—	+
11.	Palpabel.	—	—	—	+	—	—	+
12.	Nicht palpabel.	—	—	—	+	+	+	+
13.	„	—	—	—	+	+	+	+
14.	„	—	—	—	—	—	—	+
15.	Palpabel.	—	—	—	+	+	+	+
16.	Nicht palpabel.	+	+	—	+	+	—	+
17.	„	+	+	—	+	+	—	+

von 17 Fällen von adhäsiver Perikarditis (Fortsetzung).

Elektrokardiogramm	Auskultation	Röntgen	Sonstige Angaben
Vorhofsflimmern.	Reine Töne.	Geringe Vergrößerung nach rechts. Rechter Herzrand und Herzspitze unscharf konfiguriert. Sehr kleine Pulsation. Kalkschale am rechten Ventrikel. Keine Lungenstauung.	Ätiologie: rheumatisch. Autopsie: adhäsive Perikarditis.
Vorhofsflimmern.	Präsystolisches Geräusch.	Mittelgradig vergrößertes Herz, mitrale Konfiguration. Schwartenzüge an der Herzspitze, Herz hebt sich inspiratorisch.	Ätiologie: rheumatisch.
Vorhofsflimmern.	2. Ton gespalten.	Herz mäßig vergrößert, plump, ohne deutliche Bogenunterteilung, extrem kleine Pulsationen.	Ätiologie: Tuberkulose. Autopsie: Pericarditis adhaesiva.
?	Reine Töne.	Herz normal groß. Etwas rechts verlagert. Extrem kleine Pulsation. Kalkring rechts und unten. Verkalkung der ganzen linken Pleura.	Ätiologie: Schußverletzung der linken Lunge mit Pleuraempyem, Direktes Übergreifen auf das Perikard?
?	Reine Töne.	Herz nicht vergrößert. Rechts Zwerchfelllähmung, Pleuroperikardiale Adhäsionen links mit inspiratorischer Geradstreckung des linken Herzrandes.	Ätiologie: Tuberkulose? Keine Stauung. Circumscripte Perikardadhäsion.
?	Reine Töne.	Großer linker Vorhof. Lungenstauung. Adhäsionszacken am linken Herzrand.	Ätiologie: Tuberkulose. Zweiwellige Leberpulsation.
Etwas niedrige Ausschläge.	Reine Töne.	Vergrößertes, aortisch konfiguriertes Herz, Kalkschalen. Sehr geringe Pulsation.	Ätiologie: rheumatisch. Operation (DENK). Einreißen des Myokards. Exitus.
Etwas niedrige Ausschläge.	Spaltung des 2. Tones.	Etwas vergrößertes Herz. Sehr geringe Pulsation.	

Die elektrokardiographischen Untersuchungen bei der a. P. sind jüngeren Datums und daher vielfach in den zusammenfassenden Publikationen noch nicht berücksichtigt. Man vermißt entsprechend der mangelnden Verschiebung des Herzens die Änderung der elektrischen Achse bei Lagewechsel. Auf dieses Zeichen haben seit CARTER und DIEUAIDE besonders amerikanische Autoren in den letzten Jahren geachtet und es auch öfters gefunden. Es konnte auch bei experimentell erzeugter a. P. nachgewiesen werden. Auch wir konnten dieses Symptom bei 2 darauf untersuchten Fällen beide Male finden.

Es wurde schon erwähnt, daß bei 6 Fällen Vorhofsflimmern bestand. Überdies zeigten die meisten Fälle besonders niedrige Ausschläge. Diese Veränderung des Elektrokardiogramms scheint für die a. P. sehr charakteristisch zu sein. In 2 Fällen fehlte die T-Zacke in allen Ableitungen fast vollkommen (Abb. 3 und 6), in einem Fall wurde eine Überleitungszeit von 0,20 Sek., also an der obersten



a b c

Abb. 6 a–c. Fall 6 der Tabelle. Elektrokardiogramm. Niedrige Ausschläge, fast fehlende T-Zacke. Überleitungszeit 0,20 Sekunden Hauptschwankung verplumpt.

Grenze der Norm gefunden (Abb. 6). Eine verlängerte Überleitungszeit von 0,22 Sek. fand auch MATTHES, und zwar bei einem der Fälle, bei denen eine Kalkspange die Atrioventrikulargrenze stenosierte. MATTHES dachte an die Möglichkeit, daß die verlängerte Überleitungszeit mit der beschriebenen Einschnürung im Zusammenhang stehen könnte. Diese Annahme erscheint aus dem Grund unwahrscheinlich, weil dann der Druck dieses Kalkringes bis ans Septum reichen müßte. Es ist vielmehr die Verlängerung der Überleitungszeit als eines der bekannten Zeichen der Myokardschädigung zu werten. Dem entspricht auch, daß die Überleitungszeit sich nach der Operation nicht geändert hat. Eine *negative* T-Zacke in allen Ableitungen zeigte der wiederholt erwähnte Fall von BIGGER.

Wir finden also bei der elektrokardiographischen Untersuchung öfters Zeichen einer Myokardschädigung. Wir wissen, daß der Zustand des Myokards für den Erfolg der Operation von entscheidender Bedeutung ist. Es haben alle Autoren, besonders auch SCHMIEDEN und FISCHER, darauf hingewiesen, wie schwierig die Beurteilung des Myokards nach dem klinischen Gesamtbilde ist. So schreiben diese Autoren: „Ein sicheres Kriterium zur Feststellung der noch vorhandenen Leistungsfähigkeit des Herzens haben wir nicht, es fehlt daher jeder Anhaltspunkt für die Bemessung der Mehrbelastung, die wir dem Herzmuskel durch Dekortikation noch zumuten dürfen." Ich habe erwähnt, daß der Grad der *peripheren* Stauung mit gewissen Einschränkungen einen Rückschluß auf den Zustand des Myokards ziehen läßt. Ich glaube, daß der elektrokardiographischen Untersuchung, wie dies sich ja auch bei anderen Herzaffektionen gezeigt hat, hierbei eine große Bedeutung zukommt. Es ist vielleicht kein Zufall, wenn der eine meiner Fälle, dessen Elektrokardiogramm besonders niedrige Ausschläge mit fehlender T-Zacke in allen Ableitungen zeigte, nach der Operation nach anfänglicher Besserung unter den Zeichen des

zentralen Stauungstypus zugrunde ging, während der erfolgreich operierte Fall von „Hydrothorax praecox" außer niedrigen Ausschlägen kein Zeichen von Myokardaffektionen zeigt.

Es wird daher auf die elektrokardiographische Untersuchung in Zukunft noch mehr geachtet werden müssen. Vielleicht wird dem Ausfall derselben, abgesehen von der Beurteilung der Prognose, auch eine Bedeutung für die Frage zukommen, wieweit die Entrindung des Herzens ausgeführt werden soll.

Erfahrungen über die von HOCHREIN angegebenen pneumotachographischen Befunde besitze ich nicht.

Wenn ich mich in den vorstehenden Ausführungen bemüht habe, die zahlreichen Probleme der a. P. zu erörtern, so mußte ich leider auf verschiedene Lücken unserer Erkenntnisse, insbesondere im Bereiche der Anatomie der a. P. hinweisen. Das pathologische Geschehen der a. P. kann nur bei Berücksichtigung aller Faktoren verstanden werden, daher mußten diese eingehend besprochen werden. Hierbei konnte vor allem die große Bedeutung funktioneller und mechanischer Faktoren im Bereiche der Einmündungsstelle der Venae hepaticae in die Vena cava nachgewiesen werden. Die pathologisch veränderte Beeinflussung des Kreislaufes durch die Atmung und die Behinderung der einzelnen Phasen der Herzkontraktion wurde eingehend analysiert und die Überschätzung eines einzelnen Faktors in eingehender Diskussion widerlegt.

Ich versuchte schließlich auch verschiedene Probleme der Einteilung, Symptomatologie und Diagnostik einer Klärung näher zu bringen.

Bezüglich der sich aus dieser Darstellung ergebenden therapeutischen Probleme verweise ich auf eine an anderer Stelle erscheinende Arbeit von WINKELBAUER und mir.

VIII. Der Brand der Extremitäten[1].

Von

LEO DISSELBECK und PAUL UHLENBRUCK-Köln.

Mit 11 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 606
Einleitung: Die verschiedenen Formen des Brandes 610
I. Die arterielle Embolie 612
II. Die Endarteriitis obliterans 613
III. Die Endarteriitis obliterans syphilitica 620
IV. Die Arteriosklerose der Extremitäten 621
V. Der diabetische Brand 623
1. Der arteriosklerotisch-diabetische Brand 623
2. Der nervös-diabetische Brand 624
3. Der infektiös-diabetische Brand 625
VI. Der Ergotismus 627
VII. Die RAYNAUDsche Krankheit 629
VIII. Der Frostbrand 633
IX. Die Differentialdiagnose bei Extremitätenbrand 634
Capillarmikroskopie 637
Arteriographie 642
X. Die Therapie des Extremitätenbrandes 644

Literatur.

ALBERTI, VITTORIO: Lo stiramento dei nervi nella gangrena symmetrica delle extremità e nelle ulceri perforanti dei piedi. Arch. ital Chir. **1930**, 744—746. Ref. Z.org. Chir. **52**, 368 (1931).

ALLEN, ARTHUR W.: Recent advances in the teatment of circulatori disturbances of the extremities. Results obtained in the peripheral circulatori clinic of the Messachusetts general hospital. Ann. Surg. **92**, 931—946 (1931). Ref. Z.org. Chir. **52**, 809 (1931).

ALLEN, EDGAR V.: Thrombo-angiitis obliterans: Methode of chronic acclusive arteriol lesions distal to the wrist, with illustrativ cases. Amer. J. med. Sci. **178**, 237—244 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 707 (1930).

— and FREDERIK, A. WILLIAMS: Disease of the coronary arteries associated with thrombo-angiitis obliterans of the extremities. Ann. int. Med. **3**, 35—39 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 707.

ALZONA, FREDERICO: Ricerchi capillariscopiche nella thrombo-angioite obliterante (Morbo di Buerger). Bull. Sci. med. **6**, H. 2, 97—111 (1928). Ref. Z.org. Chir. **43**, 703 (1928).

AMINJEW, A. M.: Veranlagung und Beruf als Ursache für die Entstehung spontaner Gangrän. Arch. klin. Chir. **166**, 320—331 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **65**, 332 (1932).

[1] Aus der Medizinischen Universitätsklinik Augusta-Hospital, Köln (Direktor: Prof. Dr. KÜLBS) und aus der Medizinischen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Köln-Hohenlind (Direktor: Priv.-Doz. Dr. UHLENBRUCK).

Ardin-Delteil, René, Azoulay, Salles et Choussat: Gangrène sénile par artérite spasmodique guérie par l'insuline. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **43**, No 34, 1589—1593 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 548 (1928).

Barker, Nelson W.: Results of treatment of thrombo-angiitis obliterans by foreign protein. J. amer. med. Assoc. **97**, 841—843 (1931). Ref. Z.org. Chir. **57**, 727 (1931).

Benda: Zit. bei Citron.

Bier: Zit. bei Stapf und Diskussion zu Röpke und Ceelen.

Billroth: Zit. bei Röpke und Ceelen.

Bloch, E.: Acetylcholin bei arteriosklerotischen Schmerzen und Gangrän. Hosp.tid. (dän.) **1931 II**, 1014—1016. Ref. Z.org. Chir. **57**, 727 (1931).

Borak, J.: Zur Pathogenese und Therapie der Raynaudschen Krankheit. Z. Neur. **3**, H. 1/2, 1—16 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 547 (1928).

— Über Knochenveränderungen bei der Raynaudschen Krankheit. Fortschr. Röntgenstr. **36**, H. 3, 609—615 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 547 (1928).

Borchardt, Harold: Über die Veränderungen der Arterienmedia bei Spontangangrän und ihre Beziehungen zum Diabetes. Virchows Arch. **259**, H. 3, 521—530 (1926). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **43**, 173 (1926).

— Diskussion zu Röpke und Ceelen.

Bowen, Byron, D. Edward, C. Koenig and Anne Viele: A study of the lower extremities in diabetes as compared with non-diabetic states from the standpoint of X-ray findings, with particular reference to the relationship of arteriosclerosis and diabetes. Bull. Buffalo gen. Hosp. **2**, Nr 2, 35—41 (1924). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **38**, 588 (1925).

Braeucker, W.: Die Behandlung der Raynaudschen Krankheit. Arch. klin. Chir. **167**, Kongr.-Ber. 807—824 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **65**, 713 (1932).

Brown, Georg B.: Treatment of peripheral vascular disturbances of the extremities. J. amer. med. Assoc. **57**, Nr 6, 379—383 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **46**, 283 (1927).

Brüning: Zit. bei Diez.

Bureger, Leo: Thrombophlebitis migrans der oberflächlichen Venen bei Thromboangiitis obliterans. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 353 (1910).

— The patology of thrombo-angiitis obliterans. Med. Rec. **97**, Nr 11, 431—437 (1920). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **12**, 539 (1920).

— Thrombo-angiitis obliterans, Experimental reproduction of lesions. Arch. of Path. **7**, 381—390 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **54**, 853 (1929).

Cassirer: Die vasomotorisch-trophischen Neurosen, 2. Aufl. Berlin 1912.

Cassirer-Hirschfeld: Vasomotorisch-trophische Erkrankungen. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus und Brugsch, Bd. 10, Teil 3, S. 557. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.

Charkot: Zit. bei Külbs.

Citron, J.: Die Syphilis. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus und Brugsch, Bd. 2, Teil 1, S. 1015. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1919.

Cloetta, N.: Die Vergiftungen durch Alkaloide und andere Pflanzenstoffe. Mohr und Staehelin: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 4, Teil 2, S. 1703. Berlin: Julius Springer 1927.

Cserna, Stef.: Die Thromboangiitis obliterans. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 344—349.

Dahmen, O.: Über Acroasphyxia chronica, Raynaudsche Krankheit und Sklerodermie. Dermat. Wschr. **82**, Nr 22, 737 (1926).

Diez, Julio: Le traitement de la thrombo-angéite oblitérante des membres inférieurs par la résection du sympathique lombaire. J. de Chir. **37**, 161—231 (1931). Ref. Z.org. Chir. **54**, 567 (1931).

Dürck, Herm.: Die sog. Thromboangiitis obliterans im Rahmen der infektiös-toxischen Gefäßentzündungen. Zbl. Path. **48**, Erg.-H. 272—291 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **61**, 100 (1930).

Ernst, Paul: Tod und Nekrose. Allgemeiner und örtlicher Tod. Krehl und Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Teil 2. Leipzig: S. Hirzel 1931.

Florescu, Al.: Die Ergebnisse der Nebennierenexstirpation in der Behandlung der jugendlichen Endarteriitis obliterans. Cluj med. (rum.) **8**, Nr 6, 199—206 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **48**, 833 (1928).

Fontaine, René: A propos du traitement des artérites oblitérantes par les résections artérielles. Bull. Soc. nat. Chir. Paris **57**, 1184—1188 (1931). Ref. Z.org. Chir. **56**, 649 (1931).

Frey: Zit. bei Nordmann und Diskussion zu Rieder, Ätiologie und Behandlung.

Friedländer, Mac and Samuel Silbert: Thrombo-angiitis obliterans (Buerger): VI. Chemistry of the blood. Arch. int. Med. **48**, 500—506 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **64**, 394 (1932).

Göpel: Zit. bei Röpke und Ceelen.

Gruber, Georg B.: Zur Buergerschen Thromboangiitis obliterans. Zbl. Path. **46**, Erg.-H., 290—302 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **54**, 651 (1929).

— Gefäßstörung und Gangrän. Z. Kreislaufforsch. **23**, 537—547, 573—590 (1931).

Grünfeld: Zit. bei Tuczek.

Halpert, A.: Über Mikrocapillarbeobachtungen bei einem Falle von Raynaudscher Krankheit. Z. exper. Med. **1920**, H. 3/4.

Harbinson, J. Edward: The conservativ treatment of gangrene complicating diabetes. Ann. int. Med. **1**, No 4, 212—226 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 484 (1928).

Henderson, Y. New-Haven: Inhalational treatment of angina pectoris and intermittend claudication. Amer. Heart. J. **6**, 548 (1931). Ref. Z. Kreislaufforsch. **24**, 128 (1932).

Iwai, Seishiro and Nin-Mei-Sai: Etiology of Raynauds disease. Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Tokyo **1925 I**, 905—908. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **48**, 171 (1928).

Kanitz, Julius: The patholical similarity of thrombo-angiitis obliterans and endemic ergotism. Amer. J. Path. **6**, 299—316 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 235 (1931).

Kirchbach, Otto: Zehengangrän nach Lokalanästhesie mit $^1/_4$% Novocain-Suprareninlösung. Zbl. Chir. **1932**, 1057, 1058. Ref. Z.org. Chir. **58**, 800 (1932).

Kittrik, Mc und Root: Zit. bei Labbé: Les gangrènes diabétiques.

Kobert: Zit. bei Tuczek.

Kosdoba: Zur Frage nach der Rolle der Infektion in der Pathogenese der sog. spontanen Gangrän. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42**, 263—270 (1931).

Kramer, David W.: Diabetico gangrene: Incidence and Pathogenesis. An analysis of 58 cases among 1008 Diabetics. Amer. J. med. Sci. **183**, 503—514 (1932). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **66**, 377 (1932).

Külbs, Franz: Erkrankungen der Zirkulationsorgane. Mohr und Staehelins Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 2, Teil 1, S. 1. Berlin: Julius Springer 1928.

Labbé, Marcel: Traitement de l'artérite sténosante douloureuse chez le diabétique par le citrat de soude, l'insuline, la sympathicectomie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **43**, No 37, 1691—1693 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **49**, 856 (1928).

— Les gangrènes diabétiques. Presse méd. **1931 I**, 849—851.

Läwen: Zit. bei Rieder: Ätiologie und Behandlung.

Lemann, I. I.: Diabetic gangrene in the south. J. amer. med. Assoc. **89**, Nr 9, 659—662 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **48**, 449 (1928).

— Coronary occlusion in Buergers disease (Thrombo-angiitis obliterans). Amer. J. med. Sci. **176**, 807—812 (1928). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **52**, 764 (1929).

Leriche: Zit. bei Cserna.

Letulle, Maurice, Marcel Labbé et Jean Heitz: De la calcification des artères chez le diabétique. Arch. Mal. Coeur. **20**, No 9, 577—597 (1927). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **50**, 656 (1928).

Lewis, Thomas: Experiments relating to the peripheral mechanisme involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynauds disease. Heart **15**, 7—101 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 161 (1930).

Lubarsch: Diskussion zu Röpke und Ceelen.

Manteuffel, v., Zoege: Zit. bei Röpke und Ceelen.

Marschall: Zit. bei Labbé: Les gangrènes diabétiques.

Mészáros, Karl: Arteriitis obliterans (Thromboangiitis Buerger) als familiäre Erkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 391 (1931).

Meyer, Willi: A further contribution to the etiology of thrombo-angiitis obliterans. Med. Rec. **97**, Nr 11, 425—430 (1920). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **12**, 538 (1920).

Mönckeberg, J. G.: Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch. **171**, 141 (1903).

Munck, F.: Gefäßerkrankungen. Erg. Med. **11 II** (1928).

Natus: Zit. bei Parrisius.
Nechat, Omer: Contribution à l'étude histopathologique de la thrombo-angéite oblitérante juvenile. Ann. d'Anat. path. **7**, 317—326 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **57**, 835 (1930).
Nobl, P. T.: Thrombo-angiitis obliterans in Siam. Lancet **1931 I**, 288—291. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **62**, 120 (1931).
Nordmann, O.: Die Behandlung der Thromboangiitis obliterans mit dem Kreislaufhormon nach Frey. Dtsch. Z. Chir. **227**, 145—150 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 752 (1931).
Oppel: Zit. bei Cserna.
Parrisius, W.: Capillarstudien bei Vasoneurosen. Z. Nervenheilk. **72**, 310—358 (1921).
Pohl, J.: Gifte der alipathischen, der Benzol- und Naphtalinreihe (Mutterkorn). Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus und Brugsch, Bd. 9, Teil 1, II. Hälfte, S. 1164. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1923.
Raynaud: Zit. bei Cassirer.
Rieder: Klinik und Pathologie der Raynaudschen Krankheit. Arch. klin. Chir. **159**, 1 (1930).
— Zur Ätiologie und Behandlung der Extremitätengangrän im jüngeren Lebensalter. 56. Tagg dtsch. Ges. Chir. Berlin 1932. Ber. Z.org. Chir. **57**, 726 (1932).
Röpke u. Ceelen: Extremitätengangrän. 56. Tagg dtsch. Ges. Chir. Berlin 1932. Ber. Z.org. Chir. **57**, 721 (1932).
Samicandro, Guiseppe: Sindromi di Raynaud e di Weir-Mitschell e ipofisi. Endocrinologia **3**, H. 1, 79—90. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **52**, 364 (1929).
Samuels, Saul S.: The early diagnosis of thrombo-angiitis obliterans. A new diagnostic signe. J. amer. med. Assoc. **92**, 1571—1572 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 91 (1930).
— The incidence of thrombo-angiitis obliterans in brothers. Amer. J. med. Sci. **183**, 465—467 (1932). Ref. Z.org. Chir. **58**, 780 (1932).
Schlesinger, Herm.: Die Prognose der Thromboangiitis obliterans (Buergersche Krankheit). Klin. Wschr. **1930 II**, 2112—2114.
Schlumm, F.: Nikotinabusus und Grundumsatz. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 151—155.
Schüller, J.: Zweijährige Erfahrung mit der Arteriographie. Arch. orthop. Chir. **30**, 233 (1931).
Schwarzkopf, Arthur: Die Behandlung der Raynaudschen Krankheit mit dem gefäßerweiterternden Hormon Padutin (Kallkrein). Ther. Gegenw. **72**, 382, 383 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **66**, 179 (1932).
Schwartzmann, I. S.: Weitere Beobachtungen über die Wirkung meines Muskelextraktes bei Angina pectoris und einigen anderen Zuständen. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 759, 760 Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **57**, 832 (1930).
Schwartzmann, M. S.: Muscle extract treatment of some grave vascular disease. Brit. med. J. **1931**, Nr 3663, 492, 493. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **61**, 713 (1931).
Siebner, M.: Thrombose der Arteria iliaca externa dextra mit Embolie der Arteria femoralis nach Blinddarmoperationen. Dtsch. Z. Chir. **235**, 770—774 (1932). Ref. Z.org. Chir. **58**, 703 (1932).
Silbert, Samuel: Thrombo-angiitis obliterans (Buerger): Results of treatment with repeated injections of hypertonic saltsolution. J. amer. med. Assoc. **94**, 1730—1733 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **58**, 650 (1930).
— A. L. Kornzweig and MacFriedlaender: Thrombo-angiitis obliterans (Buerger): IV. Reduction of blood volume. Arch. int. Med. **45**, 948—957 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **58**, 650 (1930).
— and MacFriedlaender: Studies in Thrombo-angiitis obliterans (Buerger): VII. The basal metabolism. J. amer. med. Assoc. **96**, 1857, 1858 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **62**, 690 (1931).
Smithwick, R. H.: The treatment of peripheral vascular lesions. New England J. Med. **204**, 845—851 (1931). Ref. Z.org. Chir. **54**, 830 (1931).
Stahnke: Diskussion zu Röpke und Ceelen.
Stapf, A.: Die Thromboangiitis obliterans und ihre Begutachtung. Dtsch. med. Welt **6**, 268 (1932).
Sternberg, K.: Zit. bei Röpke und Ceelen:.

Tuczek, F.: Behandlung des Ergotismus, der Pellagra und des Lathyrismus. Guleke, Pentzold und Stinzings Handbuch der gesamten Therapie, 6. Aufl., Bd. 1, S. 730. Jena: Gustav Fischer 1926.
Weber, F., H. Parkes, O. Rastand and Lutterotti: Thrombo-angiitis obliterans in non hebrew subjects, and report of a case of chronic ulcus cruris in a young man. Brit. med. J. **1930**, Nr 3633, 279, 280. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **60**, 158 (1931).
Weiss, B. u. O. Müller: Über Beobachtungen der Hautcapillaren und ihre klinische Bedeutung. Münch. med. Wschr. **64 I**, 609 (1917).
Winiwarter: Zit. bei Röpke und Ceelen.

Einleitung: Die verschiedenen Formen des Brandes.

Der Ausdruck *Brand*, der das Wesen der hier behandelten Krankheiten trefflich kennzeichnet, kommt von dem Aussehen der angegriffenen Teile, das dem dritten Stadium der Verbrennung, der Verkohlung, ähnelt. *Gangrän*, von *γάγγραινα*, bezeichnet zunächst ein fressendes Geschwür; es ist also eigentlich die richtige Bezeichnung für den feuchten Brand. Diese scharfe Unterscheidung ist aber in der Literatur durchaus nicht eingehalten, und man findet den Namen Gangrän für jede Art des Brandes.

Am häufigsten wird uns im folgenden der *trockene* Brand, die *Mumifikation*, begegnen (s. Abb. 1). Diese entsteht durch Eintrocknung des Gewebes infolge Verdunstung des Wassers; dadurch schrumpfen die befallenen Teile, werden kleiner und härter. Man nennt den Vorgang Mumifikation, weil die nekrotischen Teile in ihrem Aussehen dem der ägyptischen Mumien gleichen. Beim Menschen werden am meisten die sog. gipfelnden Teile, also Finger, Zehen, Nase, Ohren befallen.

Die *Ursache des trockenen Brandes* kann einmal in einer unmittelbaren Schädigung des Gewebes durch mechanische, toxische oder thermische Einflüsse liegen, dann aber auch, und damit werden wir uns im folgenden beschäftigen, in einer Unterbindung der Blutzufuhr, also in der Unterbindung der Ernährung und Wasserversorgung. Die schwarze Farbe der nekrotischen Teile kommt dabei von einer Durchtränkung des Gewebes mit Blutfarbstoff.

Als einen physiologischen Typus der Mumifikation kann man die Vertrocknung des Nabelschnurrestes bei Neugeborenen betrachten.

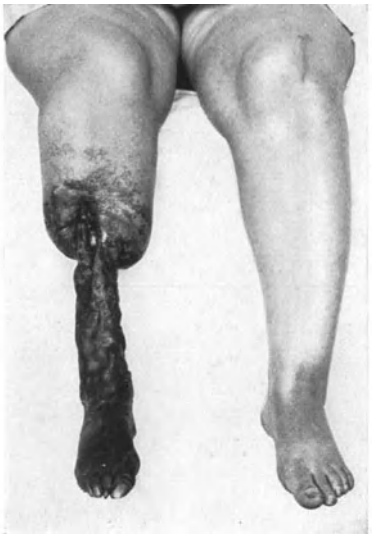
Der *feuchte Brand*, die eigentliche Gangrän, ist eine Nekrose, die mit Fäulnis des Gewebes einhergeht.

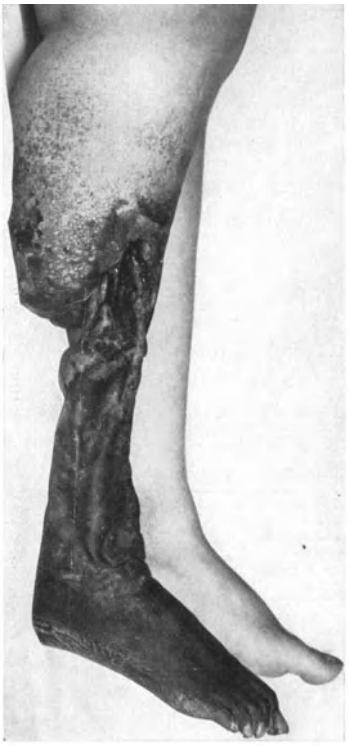
Auch am lebenden Körper kann, wie am toten, ein Teil faulen, wenn er außer Zusammenhang mit der Blutversorgung steht und genügend Wasser vorhanden ist. Zuerst fault das Blut und der Blutfarbstoff durchtränkt die Gewebe; dadurch entstehen schmutzig-rote Flecken, Zonen und Höfe. Dann beginnt die quergestreifte sowie glatte Muskulatur und das Bindegewebe zu faulen. Verhorntes Epithel, Sehnen, elastische Fasern und Knorpel leisten der Fäulnis am längsten Widerstand. Die Gliedmaßen sind ödematös geschwollen und teigig und die Epidermis hebt sich in Blasen ab, die eine bläuliche oder bräunlichrote Brandjauche enthalten. Meist ist auch ein brandiges Emphysem mit Knistern und aashaftem Geruch vorhanden, das durch die sich entwickelnden Fäulnisgase entsteht.

Eine derartige feuchte Gangrän tritt meist ein, wenn eine Wunde mit Fäulniserregern infiziert wird. Es kann aber auch ein trockener Brand noch in eine

feuchte Gangrän durch eine nachträgliche Infektion mit Fäulniserregern übergehen. Diese Gefahr besteht besonders bei dem diabetischen Brande. Neben den Fäulniserregern finden sich aber auch Streptokokken und andere Eitererreger in den feuchten, gangränösen Teilen. Diese gehen vom Herd der Gangrän aus leicht ins Blut über und verursachen dann eine Septicämie, so daß die an sich für das Leben ungefährliche Nekrose an einer Extremität durch diese Komplikation lebensgefährlich werden kann.

Neben dem Begriffspaare des trockenen und des feuchten Brandes gibt es noch zwei weitere Begriffspaare, den *heißen* und den *kalten*, sowie den *schwarzen* und den *weißen* Brand.





a b

Abb. 1a und b. Mumifikation des halben Unterschenkels. Diabetischer Brand, der sich im Laufe eines halben Jahres bis zu dieser Ausdehnung entwickelt hat. (Fall St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind.)

Ein heißer Brand muß von innen eine Wärmequelle haben. Er entsteht also entweder als eine Nekrose über einer Entzündung, oder durch die Nekrose wird eine starke Entzündung bei tiefer liegenden Geweben hervorgerufen. Die Reaktion des gesunden Gewebes auf den Brand ist ja naturgemäß eine Entzündung. Die Stärke dieser Entzündung wird aber sehr verschieden sein, je nach Form und Ausdehnung der Nekrose und besonders auch je nach der Widerstandsfähigkeit des umgebenden Gewebes. So entsteht auch die rote entzündliche Demarkationslinie zwischen Nekrose und gesundem Gewebe. Sie kann aber bei geringer Widerstandskraft des Gewebes vollkommen fehlen. Dann schreitet der Brand immer weiter fort.

Der kalte Brand entsteht dadurch, daß durch einen Verschluß der Arterien, der die verschiedensten Ursachen haben kann und der meist weiter zentralwärts liegt, eine vollkommene Unterbindung der Blutzirkulation eintritt. Der

Brandherd wird dann, da er keine selbständige Wärmequelle besitzt, nur die Temperatur der Umgebung haben. Allerdings wird jede weiter fortgeschrittene Nekrose, die ganze Gliedteile ergreift und nicht nur an der Oberfläche sitzt, sich kalt anfühlen, da aller Blutumlauf erloschen ist. Der Name *Sphacelus*, womit man ursprünglich den kalten Brand bezeichnete, wurde später auch auf die feuchte Gangrän ausgedehnt; heute wird er kaum noch gebraucht.

Der *schwarze* Brand deckt sich im allgemeinen mit dem Begriff der Mumifikation. Die schwarze Farbe entsteht, wie bereits oben erwähnt, durch die Eintrocknung bluthaltigen Gewebes, besonders wenn dieses durch Diffusion des Blutfarbstoffes imbibiert war. Aber auch die feuchte Gangrän kann eine schwarze oder schwarz-grüne Farbe zeigen, die dadurch entsteht, daß sich das Eisen aus dem Blutfarbstoff mit dem Schwefelwasserstoff aus der Eiweißzersetzung zu Schwefeleisen verbindet.

Wenn aber die Blutimbibition fehlt und eine starke ödematöse Schwellung vorhanden ist, die das Blut sogar verdrängt, so entsteht der *weiße* Brand. Dieser Ausdruck ist allerdings sehr wenig und wohl nur im Gegensatz zum schwarzen Brande üblich.

Im folgenden sollen nun die verschiedenen Krankheiten beschrieben werden, die eine Nekrose an einer oder mehreren Extrimitäten zur Folge haben können. Die Ursache für die Nekrose ist dabei immer in einer mangelhaften Ernährung des Gewebes durch eine Behinderung des Blutzuflusses zu suchen, wenn auch ein schlechter Zugang des Gewebes selbst die Entwicklung einer Nekrose begünstigen kann. Die Behinderung des Blutzuflusses kann durch einen absoluten Verschluß der Arterien durch Embolie oder Thrombose bedingt sein; es können aber auch eine hochgradige Einengung des Lumens durch krankhafte Veränderungen in den Arterienwänden oder spastische Zustände vorliegen.

I. Die arterielle Embolie.

Ein Embolus, der sich in der Stammarterie einer Extremität festsetzt, unterbricht plötzlich die gesamte Blutversorgung dieser Extremität; das muß natürlich ein Absterben, also im allgemeinen wohl einen trockenen Brand des betroffenen Teiles zur Folge haben. Klinisch ist dieser Brand sehr leicht von den anderen Arten des Extremitätenbrandes zu unterscheiden. Es tritt plötzlich ein sehr heftiger Schmerz in dem betroffenen Gliede ein, der meist eine Zeitlang anhält; alsbald wird die Extremität vollkommen blutleer und bekommt eine blasse, leichenähnliche Farbe. Die Pulse sind nicht mehr zu fühlen und die Extremität selbst wird sehr bald kalt. Schnell entwickelt sich dann, bei den äußersten Spitzen beginnend und bis zum Sitze des Embolus sich ausdehnend, ein trockener Brand. Die Extremität schrumpft ein und bekommt die charakteristische dunkle Farbe. Das Bemerkenswerte an diesem Brande ist, daß er sehr schnell bis zu der Stelle, an der das Gewebe noch gut durchblutet ist, fortschreitet und daß er plötzlich auftritt, ohne daß sich vorher irgendwelche Zeichen einer Gefäßstörung bemerkbar machen.

Entstehen kann eine arterielle Embolie durch Thromben, die sich im linken Herzohr bilden, oder auch durch venöse Thromben, die bei einem offenen Foramen ovale in das linke Herz verschleppt werden. Auch eine arterielle Thrombose, die durch Verletzung oder Erkrankung der Arterienwand entsteht,

kann bei Lösung des Thrombus den Verschluß einer weiter peripherwärts gelegenen Arterie zur Folge haben. Gerade hierzu teilt SIEBNER einen interessanten Fall mit. Bei einem 50jährigen Manne entstand nach einer Appendektomie eine Thrombose der rechten Arteria iliaca externa, und am 13. Tage nach der Operation kam es zur Embolie in die rechte Arteria femoralis. Trotz Embolektomie entwickelte sich ein trockener Brand und der Unterschenkel mußte amputiert werden. Die Thrombose ist wohl auf Veränderungen in der Blutbeschaffenheit und Zirkulationsstörungen in der Nähe des entzündlichen Operationsgebietes zurückzuführen. Übrigens hat SIEBNER bisher außer diesem nur noch einen Fall von arterieller Thrombose mit anschließender Embolie nach Appendektomie in der Literatur feststellen können.

Oberhalb des Embolus entwickelt sich meist eine Thrombose, die sich oft recht weit zentralwärts erstreckt. Die Emboli selbst können oft auch eine recht ansehnliche Größe haben, besonders wenn sie durch ein offenes Foramen ovale aus dem Venensystem kommen. Sogar von der Teilungsstelle der Aorta sind schon Emboli operativ entfernt worden. Das Fehlen eines Ausgleiches durch einen Kollateralkreislauf bei der Embolie erklärt sich daraus, daß es sich meist um Stammarterien handelt und die Ausbildung eines Kollateralkreislaufs beim Verschluß großer Äste sehr schwer ist und Zeit gebraucht. Daher ist das Gewebe infolge der Ernährungsstörung meist schon abgestorben ehe sich ein Kollateralkreislauf entwickeln kann. Übrigens hat man bei Embolien in kleinere Arterien, wie Fingerarterien, auch schon eine Rückbildung der Erscheinungen beobachtet.

Die Prognose des embolischen Brandes ist schlecht. Selten gelingt es, den Embolus so schnell zu entfernen, daß das Eintreten des Brandes verhindert wird.

Die arterielle Embolie verursacht eine plötzliche und vollständige Unterbrechung des Blutkreislaufs in dem ganzen von der betroffenen Arterie versorgten Gebiet. Nun kann aber auch der Kreislauf in einem größeren Gebiete stark herabgesetzt oder gar unterbrochen werden, wenn eine Thrombose in einer Arterie infolge Wandverletzung oder Wanderkrankung, oder wenn eine hochgradige Einengung des Arterienlumens infolge Wandverdickung zustande kommt. Da es sich hierbei meist um Erkrankungen der Arterienwände handelt, die von den kleinen peripherwärts gelegenen Arterien zentralwärts weiter fortschreiten, so haben sie eine Nekrose der Extremitäten zur Folge, da der Blutumlauf hier stark gestört oder gar unterbrochen ist.

II. Die Endarteriitis obliterans.

Eine Erkrankung, die sehr oft zum Extremitätenbrand führt, ist die Endarteriitis obliterans. Im Jahre 1878 beschrieb zuerst v. WINIWARTER diese Krankheit und machte besonders auf die Unterschiede gegenüber der Arteriosklerose aufmerksam. Später schrieben darüber noch ZOEGE, v. MANTEUFFEL, K. STERNBERG, BILLROTH u. a. Dann hat sich im Jahre 1908 LEO BUERGER eingehend mit der Erforschung dieser Erkrankung befaßt und ihr den Namen *Thromboangiitis obliterans* gegeben; nach ihm wird sie auch BUERGERsche *Krankheit* genannt. BUERGER und andere Autoren glaubten, daß es sich bei der Thromboangiitis um eine bis dahin unbekannte Erkrankung handele; die meisten Autoren stehen aber heute auf dem Standpunkte, daß sie mit der *Endarteriitis* v. WINIWARTER *identisch* sei.

Die Krankheit befällt meist *nur jugendliche Personen* zwischen 20 und 30 Jahren, weshalb man sie auch jugendliche Gangrän genannt hat, im Gegensatz zu der auf Arteriosklerose beruhenden Altersgangrän. Da Anzeichen oder eine Anamnese für Lues oder Diabetes fast immer fehlen, auch eine andere äußere Ursache für die Erkrankung oft nicht feststellbar ist, hat man sie auch Spontangangrän genannt. BUERGER u. a. glaubten zunächst, daß die Krankheit nur bei bestimmten Rassen vorkomme, da sie hauptsächlich bei Russen, polnischen Juden, Türken und Ungarn festgestellt wurde. Sie ist aber auch bei der einheimischen Bevölkerung Wiens und Berlins gefunden worden und ebenso in Paris, London, New York und anderen Städten bei Menschen der verschiedensten Rassen. Allerdings hat es den Anschein, als ob die Orientalen vorzugsweise von ihr befallen würden, aber darüber ein sicheres Urteil abzugeben, ist sehr schwer, denn die Fälle von Erkrankungen dieser Art häufen sich bei uns in letzter Zeit immer mehr.

Die Krankheit, die meist die Beine befällt, beginnt sehr oft mit einer Thrombophlebitis migrans der oberflächlichen Venen, diese macht häufig so starke Erscheinungen, daß sie die eigentliche Erkrankung übersehen läßt. Als erstes Zeichen der Endarteriitis stellen sich dann Schmerzen in Fußsohle, Wade, Sprunggelenk und Zehen ein, und daneben machen sich Parästhesien und ein unangenehmes Kältegefühl im Unterschenkel bemerkbar. Oft treten die Schmerzen ganz spontan in der Ruhe auf, meistens werden sie aber durch Bewegung verschlimmert. So bildet sich bald das Bild der Claudicatio intermittens, des intermittierenden Hinkens heraus. Die Kranken können zunächst ganz gut gehen; da aber die mangelhafte Blutversorgung für die Muskelarbeit nicht ausreicht, machen sich bald Schmerzen oder Muskelkrampf bemerkbar. Die Patienten müssen dann entweder stehen bleiben, oder sie beginnen zu hinken; haben sie dann etwas Ruhe gehabt, so können sie zunächst wieder gut gehen, sehr bald aber stellen sich die Erscheinungen aufs neue ein. Gleichzeitig klagen die Patienten über Kältegefühl und Taubsein der Füße. Erst nach Wochen und Monaten, oft sogar nach Jahren macht sich ein vollkommener Verschluß der tiefen Arterien bemerkbar. Die Extremität fühlt sich kühl an und ist von blasser cyanotischer Farbe; in den Fußarterien (Dorsalis pedis und Tibialis posterior) ist der Puls nicht mehr tastbar. Die Venen sind strangartig verhärtet und weisen schmerzhafte Knoten, oft mit hyperämischen Hautbezirken auf. Die Haut zeigt ein wachsartiges, marmoriertes Aussehen, ist trocken und welk und häufig bedeckt mit wunden Stellen und Geschwüren von schlechter Heiltendenz, sowie Blutblasen und nekrotischem Hautschorf. An den Nägeln zeigt eine deutliche Markierung ein viel langsameres und schwächeres Wachstum. Zu gleicher Zeit steigern sich die jetzt Tag und Nacht anhaltenden Schmerzen bis zur Unerträglichkeit. Hebt man das erkrankte Bein hoch, so wird der Vorderfuß ischämisch, während er bei herabhängender Extremität sich oft bis über das Sprunggelenk rötet. Für diese Erscheinung hat BUERGER die Bezeichnung *Erythromelie* geprägt. Von den Geschwüren aus entwickelt sich allmählich ein trockner Brand, der langsam fortschreitet. Die Krankheit bleibt selten auf ein Bein beschränkt, sondern bald nach der Erkrankung des einen zeigen sich auch Erscheinungen an dem anderen, und auch die Arme können noch befallen werden. *Ein gleichzeitiges symmetrisches Erkranktsein zweier Extremitäten aber,* wie es für die RAYNAUDsche Krankheit charakteristisch ist, *ist hier äußerst selten.*

In nicht seltenen Fällen ist die Erkrankung von einer ständigen Subfebrilität, persistierender Leukocytose, Milztumor und Polyglobulie begleitet. Fast konstant findet sich eine erhöhte Viscosität des Blutes. Bei Bestimmung des Blutvolumens in 69 typischen Fällen von Buergerscher Krankheit fanden Silber, Kornzweig und MacFriedländer eine durchschnittliche Verminderung um 21%. In 10% der Fälle war die Blutmenge normal, ebenso bei Gefäßverschluß infolge Arteriosklerose. Die Verminderung des Blutvolumens war dabei größer oder kleiner, je nach der Schwere der Erkrankung. Dieselben Autoren fanden bei der Untersuchung der chemischen Blutzusammensetzung als Mittel in 40 Fällen eine Erhöhung der Eiweißkörpergewichtsmenge um etwa 30%. Der Calciumgehalt betrug im Mittel 12,4 mg-% gegen 9,9 mg-% normal, Cholesterin etwa 210—265 mg-% gegen 165 mg-% normal; Chloride, Zucker und auch die Kohlehydrattoleranz waren unverändert. Die ganzen chemischen Verhältnisse des Blutes sind allerdings etwas kompliziert, da neben der Steigerung des Calciumgehaltes eine Verminderung des Phosphorgehaltes zu beobachten ist.

Das hier geschilderte klinische Bild gilt natürlich nicht für alle Fälle und zeigt die verschiedensten Varianten. Die Krankheit kann schnell verlaufen und der Brand bereits kurz nach den ersten Erscheinungen auftreten, während er in leichteren Fällen oft ganz ausbleibt.

Anatomisch finden sich die großen Arterien, oft auch die Venen (s. Abb. 5, S. 630), auf weite Strecken verstopft. Neben der Obliteration der tiefen Arterien sieht man häufig eine Periarteriitis. Die Gefäßlumina sind von einer graulichen oder gelblichen Obturationsmasse ausgefüllt, die von der dünnen Gefäßwand gut zu unterscheiden ist. *Diese Obturationsmasse zeigt aber ein ganz anderes Aussehen als die halbmondförmige Obturation der Sklerose.* Häufig sind große Strecken der Arterien und Venen mit frischen roten Thromben erfüllt, die Buerger als primäre Thrombose und nicht als eine Folge der Gefäßwanderkrankung ansieht. Andere Autoren (Dürck, Gruber) dagegen glauben, daß die Thrombose erst sekundär durch die Gefäßveränderungen ausgelöst wird. Gruber äußert sogar die Ansicht, daß die ganzen einen infektiosen Charakter tragenden Gefäßveränderungen auf einer Infektion der Gangrän beruhen, die auf vasomotorischer Grundlage entstanden sei. Dagegen führt Buerger wieder an, daß die Thrombose sich auch dort finde, wo keine Gangrän vorhanden sei.

Die Obturationsmasse der Arterien ist von nadelstichgroßen Öffnungen durchbohrt. Die Adventitia ist bindegewebig verdickt und geht ohne scharfe Grenzen in ihre Umgebung über; in chronischen Fällen greift sie auch auf die umgebende Nerven über, führt zur Verdickung des Peri- und Epineuriums, und aus dem Ganzen entsteht ein derber Strang. In den erkrankten Gefäßen finden sich reichlich Vasa vasorum, niemals aber Kalkablagerungen. Bei gleichzeitiger Thrombophlebitis migrans finden sich an den Hauptvenen (Vena saphena magna und parva) ganz ähnliche pathologisch-anatomische Erscheinungen.

Bei der *histologischen Untersuchung* findet man fast alle peripheren Schlagadern mehr oder weniger verschlossen. Die Obturationsmasse besteht aus feinfaserigem Bindegewebe und Endothelzellen in wechselnder Verteilung und zeigt an vielen Stellen zwei Schichten und zwar ist der Teil an der Lamina elastica interna zellkernarm, und die neue Intimaproliferation gleicht mehr einer Wucherung der erkrankten Intima; die tiefer liegenden Teile dagegen sind reich

an Zellkernen und enthalten massenhaft Blutfarbstoffschollen. Die Thromben sind organisiert, vascularisiert und kanalisiert, und um die neuen Gefäßlumina sieht man neu gebildete elastische Fasern. Die Elastica interna der Gefäßwand ist auffallend geschlängelt. Die Media aber zeigt keine Spur von regressiven Veränderungen und ist vollkommen frei von Verdichtungen und Kalkablagerungen (s. Abb. 2).

Im Gegensatz zu diesen anatomischen Befunden, die BUERGER und CSERNA schildern, sah DÜRCK nicht nur bei mehreren Fällen, sondern auch an verschiedenen Gefäßen derselben Extremität die unterschiedlichsten Bilder. Es handelte sich dabei einmal um rein endangiitische Prozesse des subendothelialen Bindegewebes mit fibroblastischer Wucherung, ohne Vascularisation des entstandenen Intimapolsters (s. Abb. 3, S. 619). Diese Veränderungen sah er häufiger an Arterien als an Venen. Die Produktion kollagener Fasern führt dann zunächst zur Einengung oder gar zum Verschluß der Gefäßlichtung, weiterhin entstehen aber durch Schrumpfung dieses Gewebes wieder Hohlräume, die mit endothelartigen Zellen ausgekleidet und für den Blutstrom wegsam werden. *Jedenfalls aber spielt Thrombenbildung hierbei keine Rolle.*



Abb. 2. Endarteriitische Veränderung eines kleinen Zweiges der Arteria tibialis posterior. Man kann deutlich die Veränderung der Intima und der Elastica interna erkennen. Enorme Verdickung der gesamten Gefäßwand. (Aus GRUBER: Gefäßzerstörung und Gangrän.)

Andere Befunde zeigten ein entzündliches Granulationsgewebe, das von außen durch die Media und Intima bei weitgehender Vascularisation der Gefäßwand in das Lumen vorgedrungen war, wobei wenig Kontinuitätstrennungen in der Elastica interna entstanden. Auch hier kann sich bei vasculärer Verbindung mit den Vasa vasorum das jugendliche Gewebe innerhalb des alten Lumens später in ein fibröses umwandeln. Durch Blutungen aus den eingedrungenen Gefäßen in das alte Lumen entstehen die Blutfarbstoffschollen und Eisenpigmentablagerungen, die DÜRCK nicht wie BUERGER für ein Zeichen primärer Thrombose hält. Das Granulationsgewebe ist oft sehr reich an Riesenzellen, wodurch dann der Eindruck eines spezifischen Prozesses erweckt wird. Auch CEELEN, der 15 Amputationspräparate an den verschiedensten Stellen untersuchte, hält den Thrombus nicht für das primär verschließende Moment. Vielmehr ist er der Ansicht, daß durch einen Reiz an der Adventitia eine Wucherung oder produktive Entzündung der Intima entsteht, die das Gefäßlumen verschließt. Eine sekundäre Thrombose ist dabei nicht ausgeschlossen.

In einigen Fällen hat man auch eine Endarteriitis obliterans der Coronargefäße festgestellt (ALLEN und WILLIAMS). LEMANN berichtet, daß bei einem 55jährigen Juden, der mehrfach an Extremitätenbrand erkrankte, die Coronargefäße zum Teil verödet waren. Allerdings waren die Veränderungen mehr arteriosklerotischer Natur und daher sieht er sich veranlaßt, nahe Beziehungen zwischen beiden Erkrankungen annehmen zu müssen.

Über die *Ätiologie* der Endarteriitis obliterans herrschen die verschiedensten Ansichten. Nach BUERGER ist die Ursache eine *Entzündung*, da sich in gewissen Stadien Gruppen von Riesenzellen finden. Er denkt dabei an eine *infektiöse* Übertragung der Krankheit, obgleich irgendwelche Erreger, wie Tuberkelbacillen, Spirochäten, Eitererreger oder sonstige Virus bisher nicht gefunden wurden. Für eine entzündliche Natur des Prozesses sprechen hingegen der Milztumor, die Subfebrilität und die Leukocytose. BUERGER schildert auch in einer im Jahre 1929 veröffentlichten Arbeit folgenden Versuch einer experimentellen Übertragung der Krankheit. Ein Patient litt vor Jahren an einer Thromboangiitis obliterans, die aber absolut latent geworden war. Mit einer vollkommen gesunden, doppelt abgebundenen Vene dieses Patienten brachte er einen Thrombus aus einem typisch erkrankten Gefäß eines anderen Patienten in Berührung. Darauf zeigten sich an der abgebundenen Vene die charakteristischen Veränderungen, leukocytäre Infiltration der Gefäßwand und eines Thrombus mit miliaren Riesenzellherden. Die Krankheit in derselben Weise vom Menschen auf den Affen zu übertragen, ist allerdings nicht gelungen. Ebenso mißlang der Versuch, die Veränderungen an einer gesunden, doppelt abgebundenen Vene eines Kranken zu erzeugen durch Injektion einer Aufschwemmung, die von einem aus einer akut erkrankten Vene stammenden Thrombus gewonnen war. HANSER definiert sie als eine auf entzündlicher Basis entstandene Allgemeinerkrankung des Gefäßsystems.

NECHAT nimmt ein unbekanntes infektiöses Agens an, das Thrombose und die Bildung entzündlicher Knoten mit Riesenzellherden verursache.

CEELEN sah bei seinen Untersuchungen bald exsudativ bald produktiv entzündliche Bilder (Endarteriitis verrucosa und polyposa), ähnlich wie man sie bei Endokarditis findet. Dabei waren nicht nur die großen Arterien, sondern auch Muskel- und andere kleinere Gefäße sowie der Bindegewebsapparat in ähnlicher Weise verändert. Da die Veränderungen den für den Rheumatismus charakteristischen zu gleichen scheinen, vertrat er die Ansicht, daß es sich um eine infektiös rheumatische Erkrankung handele. Das häufige Auftreten in Rußland und Polen erkläre sich dann durch die schlechten Witterungsverhältnisse, außerdem werde die Entstehung der Krankheit bei Gefäßhypoplastikern begünstigt. LUBARSCH äußerte dagegen, daß er dieser Hypothese sehr skeptisch gegenüberstehe und im ganzen die Berechtigung für fraglich halte, aus dem anatomischen Bilde Schlüsse auf die Ätiologie zu ziehen.

Als weitere Ursache für die Krankheit wird der *Nicotin*abusus genannt. Es handelt sich auch bei fast allen Patienten um sehr starke Raucher und nach Aufgabe des Rauchens zeigt sich bald eine Besserung oder wenigstens ein Stillstand der Erkrankung. So berichtet SILBERT, daß in mehreren Fällen, wenn die Patienten trotz strengen Verbotes weiterrauchten, die eingeleitete Behandlung, die sonst die Entwicklung des Brandes verhinderte, ohne Erfolg blieb. SILBERT und FRIEDLAENDER machten auch eine Reihe von Grundumsatzbestimmungen bei Patienten mit BUERGERscher Krankheit und gesunden Rauchern, da ihnen aufgefallen war, daß beide beträchtlich an Gewicht zunehmen, wenn sie das Rauchen aufgeben. Dabei fanden sie bei beiden einen Grundumsatz im Mittel von etwa — 15%. In keinem Falle zeigte sich nach Aufgabe des Rauchens eine Verminderung des Grundumsatzes, trotz erheblicher

Gewichtszunahme. Im Gegensatz hierzu fand Schlumm bei Rauchern den Grundumsatz im Mittel auf etwa + 19,9% erhöht und bei keinem Raucher eine Erniedrigung unter 10%. Einige Tage nach Aussetzen des Rauchens fand er ebenfalls Gewichtszunahme, aber mit Rückkehr des Grundumsatzes zur Norm.

W. Meyer beobachtete die Krankheit ausnahmslos bei in New York lebenden polnischen Juden, die von Jugend auf sehr stark rauchten. Er ist der Meinung, daß bei diesen eine besondere Disposition in einem hereditär schwachen Sympathicussystem bestehe, das eine ungenügende Funktion der Giftausscheidungsdrüsen bedinge. Durch die Tabakgifte werde dann eine Störung der Blutzusammensetzung und sekundär erst die Gefäßläsion verursacht. Daß dabei so häufig die Extremitätengefäße befallen würden, liege an der stärkeren mechanischen Beanspruchung der Extremitäten und an dem besonderen anatomischen Bau ihrer Gefäße.

Die eigentlich wirksamen Gifte des Tabakrauches sind Nikotin, Pyridin, Blausäure, Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff und Ammoniak. Von diesen hat das Nikotin eine paralysierende Wirkung auf den Sympathicus und seine Ganglien, die Nebennieren und indirekt auf die Parathyreoidea; außerdem bewirkt es wahrscheinlich eine Umkehrung innersekretorischer Wirkungen (statt Erweiterung Verengerung der Gefäße). Auf einer Nikotinschädigung des Pankreas beruht jedenfalls die Hyperglykämie und Störung des Kalihaushaltes im Blute. Das Pyridin, das das nächststärkere Gift darstellt, zerstört rote Blutkörperchen und regt das Knochenmark zu stärkerer Produktion an; daher findet man häufig bei den im allgemeinen blassen Patienten eine Polyglobulie. Die Blausäure beeinträchtigt schon bei einer Konzentration von 1 : 20 000 die Oxygengasversorgung der Gewebszellen. Kohlensäure und Schwefelwasserstoff können schwere Schädigungen des Zentral- und Gefäßnervensystems hervorrufen. Das Ammoniak endlich wirkt störend auf den Natrium-, Kalium- und Calciumstoffwechsel ein.

Eine klinische Hauptstütze für seine Annahme, daß die Gifte des Tabakrauches ätiologisch eine so besondere Rolle spielen, sieht Meyer in der Immunität der Frauen.

Buerger sieht in den Tabakgiften mehr eine prädisponierende, nicht aber eine auslösende oder prädominierende Ursache. Überhaupt geht es wohl zu weit, *den Tabak als einzige ursächliche Noxe* hinstellen zu wollen; *die Autoren sind sich aber darüber einig, daß der Tabakabusus den Fortgang der Krankheit entschieden beschleunige und verschlimmere.*

Die *Lues,* die auch schon als Ursache angesehen wurde, hat jedenfalls mit der einfachen Endarteriitis obliterans nichts zu tun, denn abgesehen davon, daß in fast allen Fällen dieser Krankheit jegliche Anamnese für Lues sowie eine positive Wassermannsche Reaktion fehlen, sind auch die Veränderungen an den Gefäßen ganz anderer Art als die bei der bekannten Endarteriitis luica. Dagegen können andere Infektionskrankheiten als ursächliche Faktoren nicht ganz abgelehnt werden; so sind Fälle von Extremitätenbrand infolge Endarteriitis nach akuter Grippe und im Anschluß an einen schweren Abdominaltyphus bekannt. Über mehrere der letzteren Fälle berichtete Kosdoba und beschreibt dabei schwere Nebennierenveränderungen. Nach seinen Beobachtungen erklärt er die Wirkung des Typhustoxins in der Weise, daß zunächst

eine starke Hyperfunktion der Nebennieren eintritt, die infolge der allgemeinen Gewebsschädigung durch den Typhus zu Gefäßveränderungen und Gliedbrand führe. Später zeigen sich dann Degenerationsprozesse in der Rinden- und Marksubstanz der Nebennieren.

OPPEL wollte überhaupt eine *Hyperfunktion* der *Nebennieren* für die Krankheit verantwortlich machen, da er in sehr vielen Fällen eine Hyperadrenalinämie feststellte. Die daraufhin ausgeführten Nebennierenexstirpationen sind allerdings von sehr schlechtem Erfolge gewesen. Mit der Ansicht OPPELs berührt sich die STERNBERGs insofern, als er das Primäre der Gefäßerkrankung in einer Verdickung der Muscularis infolge gesteigerter Kontrakturen sieht. Das würde aber mit der herrschenden Ansicht über die Anfänge der Mediasklerose zusammentreffen, und RÖPKE äußerte auch die Meinung, daß es sich bei der Endarteriitis obliterans um eine in das Bild der Arteriosklerose auslaufende Krankheit handele.



Abb. 3. Arteria digitalis pedis. Das Gefäß zeigt Veränderungen, wie sie für Endarteriitis charakteristisch sind, während der Fall klinisch deutliche Zeichen von Vasoneurose erkennen ließ. (Aus GRUBER: Gefäßstörung und Gangrän.)

Die Mehrzahl der Autoren sieht heute die Hauptursache in einer konstitutionellen Schwäche oder Krankheitsbereitschaft des gesamten Gefäßapparates. CSERNA denkt an eine Systemerkrankung des Endothels, da immer nur die Intima erkranke (Heredodegeneration) und bringt sie mit Veränderungen im vegetativ-endokrinen System in Zusammenhang. GÖPEL spricht überhaupt von einer Allgemeinerkrankung des Gefäßapparates, da sowohl Arterien wie Venen die Erscheinungen der Krankheit zeigen. GRUBER kommt zu der Überzeugung, daß die gesamten Gewebsneubildungen, die das charakteristische anatomische Bild der Erkrankung ausmachen, als Folgeerscheinungen anderer Vorgänge an den betreffenden Gefäßabschnitten zu deuten seien. *Als eigentliche Ursache glaubt er aber bei den Patienten eine eigentümliche Reaktionsbereitschaft des Gefäßapparates auf die verschiedensten Reize annehmen zu müssen, die eine Disharmonie des gesamten neurovasculären Apparates bedinge.* Auch glaubt GRUBER es nicht ablehnen zu können, daß vasoneurotisch-trophische Störungen als ätiologischer Faktor für die Endarteriitis von Bedeutung sein können (s. Abb. 3). Zur gleichen Ansicht kommt z. B. ALZONA auf Grund von capillarmikroskopischen Untersuchungen. Er hält ebenfalls die Gefäßveränderungen für eine sekundäre Erscheinung und sieht das Primäre in spastisch-vasomotorischen Zuständen, die er an den Capillaren beobachtete. Ebenso nimmt RÖPKE spastische Zustände an den Arterien als Teilursache für das intermittierende Hinken an, da dies häufig aus den gefundenen Gefäßveränderungen nicht hinreichend erklärt werden könne. CSERNA weist andererseits darauf hin, daß die trophischen Störungen oft viel zu gering sind im Verhältnis zu der vorhandenen Zirkulationsstörung. Aus dieser Erwägung heraus machte er Blutgasbestimmungen und zwar aus arteriellem Cubitalvenen- und Venenblut der erkrankten Extremität. Dabei fand er zwischen dem arteriellen und venösen Blut des gesunden Armes einen Unterschied des Sauerstoffgehaltes von 52—76 cmm pro Kubikzentimeter, während der Unterschied an der erkrankten Extremität nur 3—22 cmm betrug.

Demgemäß scheint eine Verminderung des Sauerstoffbedarfes der Gewebe an der erkrankten Extremität vorzuliegen, die CSERNA wiederum durch Veränderungen im endokrin-vegetativen System erklärt.

Wenn nun die *tiefste Ursache der Krankheit* in einer *konstitutionellen Disposition* zu suchen ist, so könnte sie natürlich *durch mannigfache Reize ausgelöst* werden. Als solche können, wie oben bereits angedeutet, Bakterientoxine bei Infektionskrankheiten in Frage kommen, ebenso aber auch äußere Reize, wie mechanische Überbeanspruchung und besonders auch Kälteeinwirkungen. Gerade der Kälte als auslösendem Moment für die Gefäßerkrankung wird von mehreren Autoren besondere Bedeutung beigemessen, so von GRUBER, BIER, STAPF und BIER machte z. B. die Beobachtung, daß ein großer Teil der in Deutschland an der Krankheit Leidenden Kriegsteilnehmer sind, die im Schützengraben stets Kälte und Nässe ausgesetzt waren. Dabei braucht es sich durchaus nicht immer um besonders tiefe Temperaturen zu handeln oder gar ein richtiges Erfrieren der Extremität vorzuliegen, vielmehr ist eine langdauernde Einwirkung niedriger Temperaturen, namentlich im Verein mit Nässe, besonders schädlich. Auch tritt die Krankheit nicht gleich nach dem Kältetrauma auf, sondern oft zeigen sich die ersten Symptome erst nach einem Zwischenraum bis zu 10 Jahren. Daß aber doch verhältnismäßig so wenig Menschen eine so schwere Folge ihres Kältetraumas zeigen, deutet wieder auf eine konstitutionell bedingte Veranlagung und Krankheitsbereitschaft hin. AMINJEW untersuchte z. B. eine große Zahl von Flachsarbeiterinnen, die auch im Winter ohne Handschuhe arbeiten (erst bei -21^0 wird die Arbeit eingestellt). Aber selbst nach jahre- und jahrzehntelanger Arbeit erkrankt immer nur ein Teil dieser Arbeiterinnen.

Für eine Prädisposition für die Endarteriitis obliterans spricht auch *familiäres Auftreten der Krankheit*, das in mehreren Fällen beobachtet wurde. So beschreibt MESZAROS einen Fall, in dem er in 2 Generationen bei mehreren Geschwistern die Krankheit feststellen konnte und SAMUELS sah die Krankheit dreimal bei mehreren Brüdern.

Also kann die Frage der Ätiologie der Endarteriitis obliterans durchaus nicht als gelöst betrachtet werden und die verschiedensten Ansichten stehen sich hier gegenüber.

III. Die Endarteriitis obliterans syphilitica.

Als eine besondere Erkrankung der Gefäße möchte ich im folgenden kurz die Endarteriitis obliterans syphilitica oder luica besprechen. Allerdings ist ihr Vorkommen an den Extremitätengefäßen eine Seltenheit und ihre Prädilektionsstellen sind die Hirngefäße. Das klinische Bild bei Erkrankung der Extremitäten ist das gleiche wie bei der vorher besprochenen Endarteriitis oder Thromboangiitis obliterans, nur findet man die Endarteriitis syphilitica in verschiedenen Lebensaltern und bei Frauen sowohl wie bei Männern, und in den allermeisten Fällen wird man eine positive WASSERMANNsche Reaktion feststellen können. Im allgemeinen verläuft sie auch nicht so bösartig wie die vorher beschriebene Krankheit und führt nur in seltenen Fällen zum Extremitätenbrand; meistens zeigen sich nur vorübergehende Erscheinungen spastischer Gefäßlähmung, da die Krankheit mit Vorliebe an der Verzweigung der mittleren und kleineren Arterien ihren Sitz hat.

Das anatomische Bild ist daher durch das Ergriffensein nur kleiner Bezirke besonders an den Verzweigungsstellen der Gefäße charakterisiert. Das erkrankte Gefäß zeichnet sich durch eine perlmutterartige Farbe und durch seine derbe Konsistenz aus. Bei frischer Syphilis findet man stets eine Mitbeteiligung des umgebenden Bindegewebes.

Die Erkrankung geht aus von der Vasa vasorum oder der Adventitia. In frischen und in leichteren Fällen sieht man in der Adventitia entzündliche Infiltrate, die sich über die ganze Oberfläche der Media ausbreiten. Sie bestehen aus kleinen Rundzellen; es finden sich aber auch Leukocyten, die stellenweise nekrotische Herde an der Grenze zur Media einschließen. In vorgeschrittenen Fällen sieht man außerdem eine Erkrankung der Intima, nach BENDA eine Bildung unreifen Bindegewebes, eine regenerativ-kompensatorische Proliferation. Diese Intimaerkrankung führt nun zur Thrombose und so zum Verschluß des Gefäßes. In seltenen Fällen kommt es auch vor, daß das Infiltrat der Adventitia bis zur Intima vordringt und diese durch Wucherung und gleichzeitige Thrombose den Gefäßverschluß bedingt.

Daß die Syphilis als Ursache dieser Gefäßkrankheit betrachtet werden muß, kann als gesichert erscheinen, da Spirochäten sowohl in den Krankheitsherden der Adventitia, als auch in der Intima festgestellt worden sind. Daß aber auch hier eine gewisse Disposition eine Rolle spielen kann, läßt sich bei der Seltenheit der Krankheit durchaus nicht ablehnen. Auch braucht es sich bei positiver WASSERMANNscher Reaktion oder nach einer überstandenen Lues durchaus nicht in jedem Falle von arterieller Zirkulationsstörung um eine Endarteriitis luica zu handeln, sondern es kann dabei auch die im vorigen besprochene Endarteriitis oder Thromboangiitis obliterans vorliegen. Daran wird man besonders dann denken müssen, wenn auch andere ätiologische Momente, wie Infektionskrankheiten, Kältetrauma, starker Nicotinabusus in Frage kommen. Ob in diesen Fällen nie Lues irgendwie für die Genese von Bedeutung ist, vielleicht in der Weise, daß sie eine Disposition schafft, wird natürlich schwer zu entscheiden sein, ist aber wohl anzunehmen.

IV. Die Arteriosklerose der Extremitäten.

Eine andere Wanderkrankung der Arterien, die ebenfalls schwere Zirkulationsstörungen und auch Gewebsnekrose verursachen kann, ist die Arteriosklerose. Hier soll natürlich nur die Sklerose der Extremitätengefäße besprochen werden, die zum Extremitätenbrande führen kann. Die Arteriosklerose findet sich im Gegensatz zur Endarteriitis bei älteren Personen; die Patienten haben im allgemeinen das 50. Lebensjahr überschritten. Aber auch diese Krankheit befällt vorwiegend Männer, wenn auch nicht so ausgesprochen, wie die Endarteriitis, und bevorzugt ebenfalls die Beine. Im klinischen Bild zeigen sich auch hier zunächst objektives und subjektives Kältegefühl an den Extremitäten und eine erhöhte Empfindlichkeit gegen äußere Kälteeinflüsse. In der Folge stellen sich auch Parästhesien, Kribbeln, Ameisenlaufen und Jucken der Haut ein, und vasomotorische Störungen, anfallweise auftretende Asphyxie sowie eine blaue zyanotische Hautfarbe machen sich bemerkbar. Die Haut macht in immer wachsendem Maße einen mehr atrophischen Eindruck und trophische Störungen in Form schlecht heilender Geschwüre vervollständigen das Bild der mangelhaften Gewebsernährung. Auch hier entwickelt sich meistens sehr

bald das charakteristische intermittierende Hinken. Dieses ist übrigens von CHARKOT als eine besondere, auf Zirkulationsstörungen beruhende Krankheit beschrieben worden. Das trifft für solche Fälle zu, in denen die Gefäßveränderungen nicht weiter fortschreiten und es daher nicht zur Entwicklung des Brandes kommt. Und das ist gerade bei der Arteriosklerose ziemlich häufig der Fall, da hier die Entwicklung des Prozesses im allgemeinen langsam vor sich geht. In progredienten Fällen aber entsteht oft ein trockener Brand, der zunächst eine oder mehrere Zehen ergreift, dann aber weiter aufwärts steigt und sich über den ganzen Fuß, ja selbst über den Unterschenkel ausdehnt. Die ausgesprochene Progredienz dieses Brandes ist natürlich sehr gefährlich und zwingt häufig zur Amputation; unbedingt notwendig wird diese, wenn sich der Brand infiziert und eine feuchte Gangrän sich entwickelt, die sehr leicht zu septischen Allgemeinerkrankungen führen kann. Diese Gefahr ist naturgemäß bei den älteren Patienten viel größer. Noch eine weitere Schädigung droht dem Körper durch die amyloide Degeneration der inneren Organe, die von dem absterbenden Gewebe ausgehen kann.

Das wesentliche des anatomischen Befundes ist eine hochgradige Mediaverkalkung der Extremitäten-Stammarterien, also Tibialis und Femoralis oder Radialis und Brachialis, die sich auch röntgenologisch durch Sichtbarwerden der Arterien erfassen läßt. MÖNCKEBERG weist ganz besonders darauf hin, daß es sich hierbei um eine andere Affektion handelt als bei der Arteriosklerose oder Atheromatose der Aorta oder der Coronarien, und daß sie sowohl mit, als auch ohne gleichzeitiges Vorhandensein einer solchen auftreten kann. Die Arterien zeigen das bekannte gänsegurgelartige Aussehen, das durch Ringe und Spangen von Kalkeinlagerungen in der Media hervorgerufen wird. Den Kalk sieht man bei der mikroskopischen Untersuchung in den degenerierten Muskelfasern liegen. Auch in der Adventitia findet man häufig Degenerationserscheinungen und Verkalkungen. Die Intima zeigt an den Stellen der Mediaverkalkung Wucherungen, die zur Gefäßobliteration führen können, dagegen nie Degenerationsprozesse. In sehr weit fortgeschrittenen Fällen sind die Arterien oft in ziemlicher Länge zu einem völlig starren Rohr umgewandelt.

In einem solchen Rohre kommt natürlich nur eine sehr langsame Blutbewegung zustande, da die aktive Fortbewegung durch die Gefäßmuskeln fehlt. Dadurch werden die Stoffwechselprodukte in nur ungenügender Weise fortgeschafft. Schließlich kommt es zur Thrombose und so zum Verschluß der Arterie. Aber auch ohne Thrombose kann sich ein Extremitätenbrand einstellen. Begünstigt wird dieser Brand, der auch seniler Brand oder Altersgangrän genannt wird, durch die ohnehin vorhandene Altersatrophie der Gewebe. Die Bevorzugung der Beine bei den wandverändernden Gefäßerkrankungen erklärt CEELEN durch die Stauung und daher verminderte Blutzirkulation in den Beinen, die durch die aufrechte Körperhaltung bedingt ist.

Die Ätiologie der Arteriosklerose ist ebensowenig geklärt wie die der Endarteriitis obliterans. MUNCK *nimmt auch hier für eine konstitutionelle Schwäche des Gefäßsystems als Hauptursache an.* Daneben aber scheint nach MÖNCKEBERGS Ansicht eine schlechte allgemeine Ernährungslage von wesentlicher Bedeutung zu sein. *Auch der Nicotinabusus spielt sicherlich als ätiologischer Faktor eine wichtige Rolle* (KÜLBS), ebenso wie das Kältetrauma, während die mechanische

Überbeanspruchung nach MUNCKs röntgenologischen Untersuchungen bei weitem nicht so bedeutungsvoll zu sein scheint, wie man früher annahm.

V. Der diabetische Brand.

Ein in den allermeisten Fällen ebenfalls auf einer Arteriosklerose beruhender Extremitätenbrand, der aber durch die Hauptkrankheit in seiner Entwicklung sehr befördert wird, ist der diabetische Brand. Wie schon der Name sagt, zeigt er sich bei Patienten, die an einem schweren Diabetes mellitus leiden, und ist zweifelsohne mit diesem in Zusammenhang zu bringen.

Der diabetische Brand wurde zuerst von MARSCHALL um die Hälfte des vorigen Jahrhunderts beschrieben; seitdem wurden die verschiedensten Beobachtungen und Formen diabetischen Brandes mitgeteilt. Nach LABBE *gibt es drei Haupttypen:* 1. die arteriosklerotische Form, also ein seniler Brand bei Diabetikern; 2. die nervöse Form, die auf einer neurotrophischen Störung beruht; 3. die infektiöse Form, die meistens auf der Basis einer der beiden anderen Formen entsteht.

1. Der arteriosklerotisch-diabetische Brand. Die arteriosklerotische Form des diabetischen Brandes ist die weitaus häufigste. Ihr klinisches Bild gleicht, abgesehen von dem Diabetes, durchaus dem des senilen Brandes, nur daß die Patienten im allgemeinen etwas jünger sind, etwa zwischen 40 und 60 Jahren. Auch hier werden überwiegend die Beine befallen. Es treten starke Schmerzen in der Fußsohle auf, die langsam in die Wade hinaufziehen, und zwar sowohl in der Ruhe als auch bei Bewegung. Sehr bald werden die Füße kalt und zeigen eine bleiche oder cyanotische Hautfarbe. Auch hier gehört das intermittierende Hinken zu den Erscheinungen, die regelmäßig dem Brande vorausgehen. Gleichzeitig ist in den Hauptarterien, Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior, häufig sogar in der Arteria poplitea, keine Pulsation mehr zu fühlen und im Röntgenbilde ist die Verkalkung der Arterien deutlich zu erkennen. Der Brand wird dann eingeleitet durch eine hochgradige Ischämie des Gliedes, es erscheint kalt und unempfindlich und in einer lilalividen, oft auch roten oder violetten, mehr cyanotischen Farbe. Wenn man in diesem Stadium das Bein hochhebt, so wird es ganz weiß, während es herabhängend stark cyanotisch ist. Die Schmerzempfindlichkeit des Gliedes ist dabei ganz verschieden, oft sehr stark herabgesetzt, oft aber auch so erhöht, daß sogar das Gewicht des Bettuches nicht vertragen wird und die leiseste Berührung den Patienten zum Schreien bringt. Dann wird ein Teil des Gliedes schwarz und mumifiziert. Dieser trockene Brand schreitet am Gliede weiter fort, eine Zehe nach der anderen wird davon ergriffen, langsam der ganze Fuß, und in sehr bösen Fällen auch der Unterschenkel. Eine Demarkation des Brandes bildet sich nur sehr unvollkommen und erst nach mehreren Monaten aus. Charakteristisch für den diabetischen Brand ist seine besondere Neigung zur Infektion und Entwicklung einer feuchten Gangrän; diese Gefahr ist hier noch bedeutend größer als bei dem einfachen senilen Brande. Das ganze Glied ist dann stark geschwollen, von hochroter Farbe und äußerst schmerzhaft. Neben den schwarzen nekrotischen zeigen sich rote lymphangitische Stellen, dazu bilden sich kleinere und größere Bläschen, die nach einiger Zeit aufbrechen und eine rötliche Flüssigkeit entleeren. An ihrer Stelle entwickeln sich dann Ulcerationen,

die in die Tiefe weitergreifen. Daraus entsteht in der Tiefe ein Absceß, der entweder von selbst aufbricht oder geöffnet werden muß, und in dem sich abgestorbene Sehnenstücke und Muskelteile finden. Der Allgemeinzustand ist natürlich äußerst schlecht; die Temperatur steigt auf 38,0 bis 38,5°, selten höher, zeigt manchmal aber auch große Schwankungen. Um eine tödliche Septicämie zu verhüten, muß man oft mehrere Amputationen hintereinander ausführen; dabei heilt der Stumpf meistens gar nicht.

Die *anatomischen* Befunde gleichen im wesentlichen denen beim senilen Brande. Das Lumen der Extremitätenstammarterien ist durch eine Wucherung der Intima oder durch Cholesterineinlagerung völlig obliteriert; auch organisierte Thromben sind häufig festgestellt. In der Media finden sich starke Kalkeinlagerungen, die zur völligen Verknöcherung der Arterien führen können. Die Veränderungen beginnen an den kleinen peripheren Gefäßen und schreiten langsam weiter zentralwärts fort; dabei können aber auch hier die Aorta und die Coronarien von sklerotischen oder atheromatösen Erscheinungen völlig frei sein. Dieses anatomische Bild zeigt allerdings auch Variationen; so sah CEELEN bei diabetischem Brande Veränderungen, die von denen der Endarteriitis nicht zu unterscheiden waren. Ebenso sah KRAMER Gefäßveränderungen in der Intima, dagegen nicht in der Media; diese Veränderungen waren röntgenologisch nicht zu erkennen; dabei war der Puls zu fühlen. Es wäre ja auch nicht undenkbar, daß sich bei einem Diabetes einmal eine regelrechte Endarteriitis statt einer Arteriosklerose entwickelte.

Was nun die Ätiologie der arteriosklerotisch bedingten diabetischen Gangrän anbelangt, so sieht RÖPKE die tiefste Ursache in einer Intoxikation mit β-oxy-Buttersäure. Jedenfalls befördert der Diabetes zweifelsohne die Entwicklung der Arteriosklerose, was schon aus dem jüngeren Lebensalter der Patienten hervorgeht, die also die Arteriosklerose bedeutend früher in so hohem Grade haben als Nichtdiabetiker. Dabei tritt die Mediaverkalkung im allgemeinen erst nach 10- bis 15jähriger Dauer des Diabetes auf. Interessanten Aufschluß über diese Dinge geben systematische Röntgenuntersuchungen, wie sie LETULLE und LABBE, sowie die Amerikaner BOVEN, BYRON und KOENIG anstellten. Durch die Röntgenstrahlen können selbst ganz geringgradige Verkalkungen der Arterien festgestellt werden; deshalb wurden Diabetiker und Nichtdiabetiker mit und ohne erhöhten Blutdruck auf eine Verkalkung ihrer Extremitätengefäße untersucht. Dabei zeigte sich, daß die große Mehrzahl der Diabetiker über 40 Jahre verkalkte Arterien hatten, im Gegensatz zu einer geringen Minderzahl bei den Nichtdiabetikern. Von den Diabetikern hatte die Hälfte einen erhöhten Blutdruck, wobei sich allerdings nicht feststellen ließ, ob dieser oder der Diabetes älter war. Bei mehr als 10jähriger Dauer des Diabetes hatten 50% der Patienten eine Arterienverkalkung, bei kürzerer Dauer aber nur $12^1/_2$%, bei gleichem Durchschnittsalter. Interessant ist auch, daß bei hohem Blutdruck die Entwicklung eines Brandes häufiger beobachtet wurde als bei niedrigem. Daß neben der stärkeren Entwicklung der Arteriosklerose die Herabsetzung der Gewebswiderstandskräfte durch den Diabetes für die Entstehung des Brandes von Bedeutung ist, ist wohl selbstverständlich.

2. Der nervös-diabetische Brand. Die nervöse Form diabetischen Brandes (in Wirklichkeit handelt es sich hier nur um kleinere nekrotische Erscheinungen) zeigt sich bisweilen als kleines Bläschen mit oberflächlichen nekrotischen

Schorfen und am häufigsten als das sog. Mal perforant. Dieses hat seinen Sitz an der Planta, am Talus, an den Metatarsalköpfchen oder den Zehen; es entsteht mit Vorliebe auf einer Schwiele oder einem Hühnerauge. Das Mal perforant bietet sich dar als eine unregelmäßige Ulceration mit verdicktem Rand, in die man eine Sonde einführen kann, und aus der ständig wenig Flüssigkeit aussickert. Es ist eine äußerst unangenehme und langwierige Affektion; und auch hier besteht die große Gefahr einer Infektion, die zur feuchten Gangrän führt.

Die *Ursache* des Mal perforant ist in trophischen Störungen zu suchen, die mit einer bei Diabetikern sehr häufig zu beobachtenden Neuritis verbunden sind; vielleicht spielt auch eine periarterielle Sympathicuserkrankung dabei eine Rolle. Da nicht selten ein Fehlen der Sehnenreflexe beobachtet wird, so deutet dieses bei Vorhandensein der Fußpulse und einem Mal perforant auf eine nervöse Ursache hin. Auch Sensibilitätsstörungen in der Gegend des Mal perforant sind beschrieben worden. Von anderen wird dagegen die nervöse Ursache des Mal perforant bezweifelt; so glauben McKittrik und Root, daß es sich einfach um eine infizierte Schwiele handelt. Dagegen ist aber einzuwenden, daß man gerade bei der Tabes und der alkoholischen Neuritis das typische Mal perforant findet. Da diese Krankheiten auch mit Diabetes kombiniert auftreten, erhebt sich die Frage, ob der Diabetes allein als die Ursache für das Mal perforant angesehen werden kann. In der Tat findet man das Mal perforant am häufigsten bei Diabetikern mit schwerer Syphilis, starkem Alkoholismus oder ungenügender Ernährung. Aus anderen Befunden aber muß man doch schließen, daß es wohl auch eine diabetische Neuritis sui generis gibt.

3. Der infektiös-diabetische Brand. Die dritte, infektiöse Form des diabetischen Brandes entwickelt sich, wie schon angedeutet, in den allermeisten Fällen auf der Basis einer der beiden anderen Formen. Entweder bildet sich durch Infektion eines trockenen arteriosklerotisch-diabetischen Brandes oder eines Mal perforant eine feuchte Gangrän aus (s. Abb. 4), oder aber diese entsteht aus einer Infektion bei arteriosklerotischen oder neurotrophischen Ernährungsstörungen, ohne daß es zur Mumifikation oder zum Mal perforant kommt. Dabei handelt es sich bei den Diabetikern selten um eine sehr schwere Infektion mit Anaerobiern, die auch beim gesunden Menschen zur Entwicklung einer feuchten Gangrän führen würde, sondern *hier hat eine einfache Infektion mit Erregern durchschnittlicher Virulenz die schlimmsten Folgen.* Ein kleines Bläschen, eine Abschürfung durch reibendes Schuhwerk, ein eingewachsener Nagel, eine kleine Wunde von der Fußpflege, ein Furunkel oder Karbunkel an der Fußsohle, all diese kleinen Hautwunden, die vielfach kaum beachtet werden, können die Ursache für eine feuchte Gangrän werden. Sogar die äußerst selten gewordene Gangrän des Mundes wird bei Diabetikern noch beobachtet. Labbe sah sogar eine Gasgangrän nach einer subcutanen Injektion auftreten. Die Gangrän beginnt mit einer gewöhnlichen Entzündung an einer Zehe oder sonst irgendwo am Fuß, diese dehnt sich dann aber sehr schnell in die Breite und in die Tiefe aus. Auf der Haut werden schwarze Flecke sichtbar, die eine immer größere Ausdehnung annehmen und langsam am Bein in die Höhe steigen. Auf diesen Flecken bilden sich mit rötlicher Flüssigkeit gefüllte Bläschen, die bald platzen und dann ulcerieren; lymphangitische Stränge ziehen von diesen Ulcerationen zum Ende des Gliedes hinauf. Während

die Entzündung immer weiter, besonders auch in die Tiefe, fortschreitet, wird die Gegend des Beginns der Entzündung vollständig nekrotisch. Incisionen, die nötig werden, um dem Eiter Abfluß zu verschaffen, lassen in der Tiefe eine Nekrose der vollständig zerfetzten Sehnen und Aponeurosen erkennen, und eine häufig recht ausgedehnte Osteomyelitis läßt sich durch das Röntgenbild feststellen. Schmerzen machen sich bei dieser Gangrän wenig bemerkbar und auch das Fieber ist trotz der schweren Entzündungserscheinungen nur gering. Eine böse Komplikation besteht in der Verschlimmerung des Diabetes durch die Infektion und dem Ansteigen des Blutzuckerspiegels; am meisten



Abb. 4. Infizierter diabetischer Brand. Der ganze Unterschenkel zeigt starke Veränderungen der Haut. Der Brand der Großzehe, der zunächst trocken war und auf Insulin- und Eutononbehandlung zum Stehen kam, wurde infiziert, sodaß eine Amputation des Unterschenkels notwendig wurde. (Fall aus dem St. Elisabeth-Krankenhaus, Köln-Hohenlind.)

zu fürchten, neben der Tendenz zur rapiden Ausbreitung der Gangrän, ist aber auch hier eine Septicämie, deshalb sind frühzeitige, oft auch mehrfache Amputationen eine Notwendigkeit.

Als *Ursache* für die infektiös-diabetische Gangrän muß wohl in erster Linie, neben evtl. vorhandenen arteriosklerotischen oder neurotrophischen Störungen, der schlechte Gewebszustand der Diabetiker in Betracht gezogen werden. Es kommt noch hinzu, daß die Überschwemmung des Gewebes mit Glykose die Ausbreitung der Bakterien außerordentlich begünstigt. Auf diese Ursachen muß es wohl auch zurückgeführt werden, daß die beiden ersten Formen des diabetischen Brandes so leicht infiziert werden und daher der diabetische Brand in so sehr vielen Fällen in eine feuchte Gangrän ausläuft.

Was die Häufigkeit des diabetischen Brandes anbelangt, so stellte LEMANN (Amerika) fest, daß rund 11% aller Diabetiker an Gliedmaßenbrand erkrankten; dabei trat dieser bei Negern und der ärmeren Bevölkerung am häufigsten auf. Vermutlich spielen die schlechteren Lebensbedingungen und die mangelhafte

Hygiene hierbei eine wesentliche Rolle, während die Lues und klimatische Verhältnisse von LEMANN ätiologisch als von geringerer Bedeutung angesehen werden.

VI. Der Ergotismus.

Wie wir schon bei der Endarteriitis obliterans sahen, ist es nicht ganz ausgeschlossen, daß bei ihr auch auf nervösen Störungen beruhende Gefäßspasmen eine ursächliche Rolle spielen können, und der nervöse diabetische Brand zeigt uns, daß jedesfalls auch neurotrophische Ursachen für die Entwicklung nekrotischer Prozesse in Frage kommen. Eine Krankheit, bei der Gefäßspasmen und vielleicht auch andere nervöse Ursachen infolge einer Intoxikation des Nervensystems, neben Gefäßwandschädigungen und Gefäßverstopfung eine wesentliche Rolle für die Entwicklung eines Brandes spielen, ist der Ergotismus gangraenosus. Unter Ergotismus allgemein versteht man eine Vergiftung mit Mutterkorn (Secale cornutum) oder daraus hergestellten Präparaten.

Das Mutterkorn entsteht aus dem Samen des Roggens oder anderer Gramineen durch die Einwanderung eines Pilzes (Claviceps purpurea), der die Samenkörner zu einem langen, etwas gebogenen, schwarzen Korn umwandelt. Durch die Aufnahme mutterkornhaltiger Nahrungsmittels, insbesondere Brot und Mehlspeisen, aber auch durch zu hohe medizinale Gaben von Secale oder daraus hergestellten Präparaten und schließlich durch die Benutzung des Mutterkorns als Abortivum kann es zu einer Vergiftung kommen. Das früher häufige, jetzt aber sehr selten gewordene epidemische Auftreten des Ergotismus ist darauf zurückzuführen, daß infolge von Witterungsverhältnissen oder aus anderen Ursachen das gesamte Getreide ganzer Landstriche durch Mutterkorn verunreinigt ist und zur Brotbereitung benutzt wird. Diese Epidemien äußern sich am schlimmsten in der ärmeren Bevölkerung, die viel von Brot und Mehlspeisen lebt und besonders nach Mißernten, wenn das frisch geerntete Getreide sofort verbraucht wird, weil das Mutterkorn um so wirksamer ist, je frischer es ist. Heute sind, wie gesagt, die Epidemien verschwunden, zum Teil durch die Änderung der Ernährungsweise, besonders aber durch hygienische Maßnahmen, die die Ausmahlung und Verarbeitung mutterkornhaltigen Getreides zu verhindern suchen. Übrigens ist die Tatsache, daß die Vergiftung mit Mutterkorn zu den eigentümlichen Krankheitserscheinungen und zum Brand der Extremitäten führt, schon sehr lange bekannt. Bereits im 13. Jahrhundert hatten die Antonitermönche in Hohenlind bei Köln, an der Stelle, an der das Karitasinstitut und St. Elisabeth-Krankenhaus steht, ein Kloster, in dem sie den damals sog. Antoniterbrand behandelten. Und ihre Haupttätigkeit bestand darin, daß Getreide zu reinigen und nur mutterkornfreies Getreide zu verwenden, um ihre Patienten vor weiterer Vergiftung zu behüten.

Der *akute Ergotismus,* der sich sehr bald nach der Einführung größerer Mengen Mutterkorns einstellt, ist gekennzeichnet durch gastrointestinale und vasomotorische Erscheinungen, also Übelkeit, Erbrechen, Koliken, Diarrhöen und dann blasse, cyanotische Haut, besonders an den Extremitäten, kleinen, gespannten Puls und ein unangenehmes Kribbelgefühl. Selten allerdings entwickelt sich hierbei ein Brand, vielmehr geht der akute Ergotismus, je nach seiner Schwere, in wenigen Tagen in Heilung über, oder er führt zum Tode, der infolge Herzlähmung eintritt.

Der *chronische Ergotismus,* der die Folge lang dauernden Genusses kleinerer Mengen von Mutterkorn ist, äußert sich in zwei verschiedenen Krankheitsbildern: Dem Ergotismus convulsivus sive spasmodicus (der Kribbelkrankheit) und dem Ergotismus gangraenosus (dem Mutterkornbrand oder Antoniterbrand). Obwohl uns hier nur die letztere Form interessiert, will ich doch beide kurz besprechen. da sowohl Mischformen vorkommen als auch dem Mutterkornbrand häufig die Erscheinungen der Kribbelkrankheit vorausgehen.

Die Kribbelkrankheit wird in sehr vielen Fällen durch die Erscheinungen des akuten Ergotismus eingeleitet, einige Zeit später, oft erst nach Wochen, zeigen sich dann Störungen von seiten des Nervensystems. Flimmern und Flackern vor den Augen, Ohrensausen, starke Kopfschmerzen, Schwindel, sichtbares Taumeln und ganz besonders jenes unangenehme Kribbeln, das der Krankheit den Namen gegeben hat. Dieses findet sich oft nur an den Extremitäten, zieht aber auch über den ganzen Körper, und ist sogar an der Zunge zu fühlen. Dabei stellen sich lästige Rückenschmerzen und Ziehen in allen Gliedern ein, sowie Jucken und Brennen in der Haut, das oft während der ganzen Affektion anhält. Schon in leichten Fällen machen sich Unlust zum Denken und Arbeiten, Schlafsucht und Herabsetzung der Sinneseindrücke, besonders der Sehschärfe, bemerkbar. In sehr schweren Fällen stellen sich Krampferscheinungen ein, teils schmerzhafte Muskelkontraktionen an Rumpf und Extremitäten, teils regelrechte epileptische Anfälle, die oft bis zur Starrsucht gesteigert sind. Fast konstant findet sich in schweren Fällen ein Ausfall der Sehnenreflexe.

Die psychischen Erscheinungen können sich bis zur regelrechten Geisteskrankheit steigern unter dem Bilde der akuten Demenz.

Auch Zirkulations- und trophische Störungen werden bei dieser Form des Ergotismus beobachtet, wie kühle Extremitäten, subjektives Frostgefühl, Ödeme, Ausfallen der Haare, Abfallen und Rissigwerden der Nägel und multiple Furunkel, sowie Abheben der Epidermis in grossen Blasen.

Der Ergotismus gangraenosus beginnt ebenfalls mit Kribbelgefühl, Rückenschmerzen und Muskelkontraktionen. Diese Erscheinungen können allerdings auch ausbleiben, und es stellen sich sofort die Vorzeichen des Brandes ein. Unter subjektivem Kältegefühl wird die Haut an den Extremitäten runzelig und bekommt eine livide oder cyanotische Farbe; häufig bilden sich Brandblasen oder die Haut zeigt eine erysipelartige Rötung. Daraus entwickelt sich dann, an den äußersten Spitzen beginnend, ein trockener Brand, der sich bald durch eine Demarkationslinie von den gesunden Teilen scharf abhebt; die mumifizierten Teile stossen sich meist trocken ohne wesentliche Blutung oder Eiterung ab. Eine oder mehrere Phalangen der Finger oder Zehen, ganze Hände und Füsse, ja sogar ganze Unterarme und Unterschenkel hat man auf diese Weise abfallen sehen.

Die *Sektionsbefunde* beim chronischen Ergotismus zeigen zum Teil starke Veränderungen im Gehirn und Rückenmark, ausserdem finden sich stellenweise Verstopfungen der Gefäße durch Thromben und eine dem Hyalin ähnliche Masse. In den Gefäßwänden findet sich hyaline Entartung und Koagulationsnekrose der Parenchymelemente, sowie eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes.

Die *Ursache* für die Erkrankung ist, wie gesagt, in einer Vergiftung mit Mutterkorn oder mit mutterkornhaltigen Präparaten zu suchen. Als die wirksamen toxischen Stoffe haben Kobert und Grünfeld Kornutin und Sphazelinsäure festgestellt. Dem Kornutin kommt dabei eine Wirkung auf Vagus- und

Vasomotorenzentrum, sowie auf den Uterus zu; ihm sind auch die Veränderungen im Gehirn und Rückenmark zuzuschreiben, soweit sie nicht durch die Gefäßveränderungen verursacht sind. Dadurch würden also die Abortivwirkung des Mutterkorns und die vasomotorischen und nervösen Erscheinungen des Ergotismus erklärt. Die Sphazelinsäure führt dagegen zur hyalinen Degeneration der Gefäße und zur Kachexie, und ist auch neben den Zirkulationsstörungen für den Brand verantwortlich zu machen.

VII. Die Raynaudsche Krankheit.

Im folgenden soll nun noch eine Krankheit, die zu den vasomotorisch-trophischen Neurosen rechnet und ebenfalls zu einem Extremitätenbrande führt, nämlich der symmetrische Brand Raynauds oder kurz die Raynaudsche Krankheit, besprochen werden.

Im Jahre 1862 veröffentlichte Raynaud seine Arbeit: „De l'asphyxie locale et de la gangrène symmétrique des extrémitées" und beschrieb darin zum ersten Male diese Krankheit. Natürlich waren auch schon früher derartige Krankheitsbilder beobachtet worden, aber Raynaud hat das Verdienst, als erster die verschiedenen Erscheinungen zusammengestellt und als Ausdruck einer bestimmten Krankheit aufgezeigt zu haben.

Die Raynaudsche Krankheit ist ebenso wie die Endarteriitis obliterans eine Erkrankung des jugendlichen Alters (18. bis 30. Lebensjahr), befällt aber im Gegensatz zu diesem Leiden vorwiegend weibliche Personen, besonders solche, die unter allgemeiner Nervosität und einer Übererregbarkeit des Nervensystems leiden. Das klinische Bild der Krankheit wird beherrscht von den Anfällen von lokaler Synkope und Asphyxie. Im Anschluß an starke Kälteeinwirkungen oder starke Erregungen, häufig auch ohne jeden äußeren Anlaß, zeigen gipfelnde Teile, wie Fingerspitzen, Zehen, Ohren oder Nasenspitze fast vollkommene Blutleere und eine ausgesprochene Weißfärbung. Diese Synkope ist stets mit einer starken Herabsetzung der Außentemperatur an der befallenen Extremität verbunden; gleichzeitig treten starke Schmerzen, Kribbeln und Taubsein auf. Diese Erscheinungen werden abgelöst von der lokalen Asphyxie. Die vorher weißen Teile bekommen eine blaugraue oder schieferfarbene, oft auch eine himbeer- oder fuchsinrote Färbung, und die angrenzenden Teile zeigen eine stark bläuliche Marmorierung, die sich sogar über den ganzen Körper ausdehnen kann. Die Schmerzen und übrigen unangenehmen Gefühlserscheinungen halten unvermindert an, während die Hauttemperatur wieder etwas steigt, aber noch immer weit unter der Norm bleibt. Die Asphyxie ist in vielen Fällen von einer starken Schwellung der befallenen Extremität begleitet, die häufig dem Anfalle vorausgeht, sich auch schon einmal ohne einen ausgesprochenen Anfall von Asphyxie zeigt; auch mehr oder weniger starke Anästhesien wurden beobachtet. Nach und nach erscheinen auf der cyanotischen Haut hellere Stellen und langsam stellt sich wieder ein völlig normales Verhalten der befallenen Teile ein. Die Dauer und Häufigkeit dieser Anfälle ist sehr verschieden; der einzelne Anfall kann eine Dauer von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden haben, und sie können sich bis zu 20mal an einem Tage wiederholen, es kann aber auch ein Zwischenraum von mehreren Tagen, besonders im Beginn der Krankheit, zwischen den einzelnen Anfällen liegen. Auch kann die Asphyxie ohne das Vorausgehen der Synkope auftreten und andererseits

können beide Erscheinungen fast gleichzeitig nebeneinander bestehen; geht aber die Synkope der Asphyxie voraus, so ist die letztere im allgemeinen von längerer Dauer als die erstere.

In diesen Anfällen erschöpft sich in leichteren Fällen das ganze Krankheitsbild. Bei schwerer Erkrankung aber werden die Anfälle immer häufiger und heftiger, die Cyanose geht gar nicht mehr zurück, sondern wird immer stärker und die Farbe der Extremität wird dunkelblau bis schwarz. Über kleinen Blasen und Geschwüren bilden sich dunkle Schorfe, die sich langsam abstoßen. Der Brand, der bei der RAYNAUDschen Krankheit viel häufiger an den Fingern als an den Zehen auftritt, ist im allgemeinen nur von geringer Ausdehnung, er betrifft nur die oberflächlichen Hautschichten der äußersten Fingerspitzen, und selten wird mehr als eine Phalange nekrotisch. Aber auch Fälle ausgedehnten Brandes mehrerer Finger und Zehen, ja sogar ganzer Hände und Füße sind beschrieben. Wesentlich an der RAYNAUDschen Krankheit ist die Symmetrie, die ja schon in dem Namen symmetrischer Brand ausgedrückt wird. Fast immer treten die vasomotorischen Erscheinungen sowohl wie der Brand gleichzeitig an beiden Händen oder Füßen auf. Wenn auch nicht gerade dieselben Phalangen vom Brande befallen sind, so ist doch das fast gleichzeitige Auftreten und die gleiche Ausdehnung des Brandes an beiden Händen oder Füßen äußerst charakteristisch. Selbstverständlich kann die Symmetrie auch einmal fehlen, und es sind Fälle beobachtet worden, in denen die typischen vasomotorischen und trophischen Störungen nur an einer Hand oder einem Fuß auftraten, während der andere Fuß fast vollkommen frei von irgendwelchen Erscheinungen war. Erwähnenswert wäre noch, daß sich bei der Röntgendurchleuchtung erkrankter Extremitäten Veränderungen in der Knochenstruktur zeigten, lange bevor die ersten Anzeichen des Brandes auftraten. Im Allgemeinbefinden zeigen sich aber bei der RAYNAUDschen Krankheit im Gegensatz zur Endarteriitis obliterans keinerlei Veränderungen.

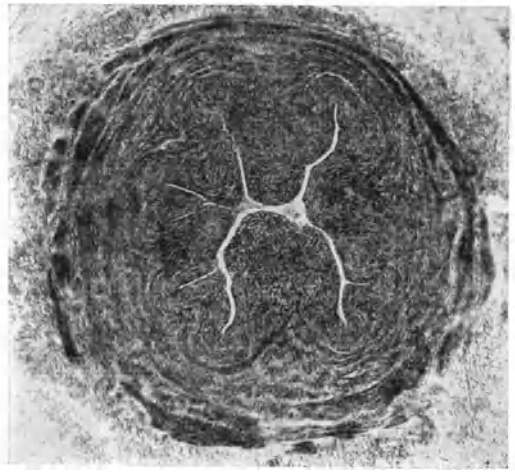


Abb. 5. Zum Strang der Tibialis posterior gehörige Vene. Es handelt sich hierbei um denselben Fall wie Abb. 3, der anatomisch die Zeichen einer Endarteriitis zeigt, klinisch dagegen eher eine Vasoneurose war. (Aus GRUBER, Gefäßstörung und Gangrän.)

Die *anatomischen* Befunde sind durchaus nicht einheitlich. Man hat Veränderungen am zentralen und peripheren Nervensystem, auch Gefäßveränderungen, die teilweise den Befunden bei Endarteriitis obliterans nahestehen, festgestellt (s. Abb. 5). In vielen anderen Fällen wiederum hat man überhaupt keine Veränderungen, die mit der Krankheit in Zusammenhang stehen könnten, gefunden. Man muß also sagen, daß sich ein bestimmtes, für die RAYNAUDsche Krankheit charakteristisches, pathologisch-anatomisches Bild nicht aufstellen läßt.

Die *Ätiologie* der RAYNAUDschen Krankheit ist auch noch äußerst dunkel. CASSIRER nimmt an, daß es sich um eine anatomisch noch unerforschte Affektion bestimmter Teile des Zentralnervensystems handele, insbesondere auch deshalb, weil er glaubt, daß die vasomotorischen Störungen allein nicht den Brand verursachen könnten, sondern daß dafür eine Störung in der trophischen Funktion der Nerven als weitere Ursache angenommen werden müsse. Interessant ist ja auch, daß sich häufig bei organischen Nervenleiden Symptome RAYNAUDscher Krankheit einstellen, wobei allerdings die Frage offenbleibt, ob es sich hierbei um eine Folge der Nervenkrankheit, oder um eine selbständig daneben bestehende RAYNAUDsche Krankheit handelt, die vielleicht durch das Nervenleiden in ihrer Entwicklung begünstigt ist. Das erstere läßt sich ebensogut verteidigen wie das letztere, wenn wir bedenken, daß das ganze Nervensysten an der nervösen Versorgung der Gefäße beteiligt ist. Dabei sind die Zentren in der Medulla oblongata und im Grau des Rückenmarks zu suchen, außerdem haben jedenfalls die peripheren Ganglien auch noch eine gewisse Selbständigkeit und können bei Ausfall der zentralen Elemente für diese eintreten. Die Gefäßnervenfasern verlaufen nicht nur in den Bahnen des vegetativen Nervensystems, sondern auch in sensiblen Nerven, *so daß eine periarterielle Sympathektomie keine volle Ausschaltung der Gefäßnervenversorgung bedeutet,* woraus jedenfalls die Mißerfolge dieser Operation zu erklären sind. In der Adventitia der Gefäße befindet sich dann ein Geflecht grober Nerven, während feinere Nerven der Media direkt aufliegen, außerdem ist es zwar nicht sicher, aber doch sehr wahrscheinlich, daß diese in die Media eintreten. Jedenfalls wird man auch eine gewisse Selbständigkeit der Media annehmen müssen, so daß also durch einen Reiz direkt an der Media einzelne Gefäßabschnitte zur Kontraktion kommen können. So kommt LEWIS zu der Überzeugung, daß die Gefäßspasmen bei der RAYNAUDschen Krankheit in vielen Fällen mehr auf eine abnorme Reizbarkeit der peripheren Gefäße selbst als auf eine Erkrankung der Gefäßnerven zurückzuführen sind. Er beobachtete, daß bei einer Anästhesie der Gefäßnerven der Krampf der Gefäße nur verlangsamt, aber nicht aufgehoben wurde, und daß bei schweren Fällen eine dauernde Tonuserhöhung, in leichteren dagegen nur eine Überempfindlichkeit gegen niedrige Temperaturen in den peripheren Gefäßen bestehe. Aber LEWIS glaubt dennoch, daß es auch Fälle RAYNAUDscher Krankheit mit primärer Gefäßnervenerkrankung gibt. BORAK glaubt dagegen überhaupt an eine spinale Genese der RAYNAUDschen Krankheit und sieht einen Beweis dafür in den röntgenologisch feststellbaren Knochenveränderungen und in den guten Erfolgen mit der Röntgenbestrahlung bestimmter Teile des Rückenmarks. SAMICANDRO berichtet von einer besonderen Art RAYNAUDscher Krankheit, bei der auf Grund guter Erfolge mit Hypophysenhormon eine Mitbeteiligung der Hypophyse angenommen werden muß. Er schlägt hierfür den besonderen Namen hypophysärer Raynaud oder Morbus Weir-Mitschell vor (von letzterem zuerst beschrieben), zum Unterschiede von einem Raynaud sui generis mit unbekannter Ursache. Für diesen müssen wir wohl als wichtigstes ursächliches Moment wieder eine hereditäre Disposition in Form einer neuropathischen Konstitution oder einer Überempfindlichkeit oder Irregularität im Gefäßnervensystem annehmen. CASSIRER beschreibt mehrere Fälle, in denen eine neuropathische Konstitution, ja sogar die RAYNAUDsche Krankheit selbst, als familiär und vererblich festgestellt werden konnte. Starke

Erregungen, körperliche Anstrengungen und vereinzelt auch Traumen werden als weitere Ursachen angegeben. Bemerkenswert erscheint es CASSIRER auch, daß bei einzelnen Patienten eine frühere Beschäftigung mit Blei angegeben ist. Als besonders bedeutungsvoll für die Entstehung auch dieser Krankheit muß aber Kälteeinwirkung angesehen werden. Beschäftigung in Kälte und Nässe wird sehr oft angegeben, und viele Patienten erklären, daß sie stets eine große Überempfindlichkeit gegen Kälte zeigten. Das erinnert an die Ansicht, die GRUBER über die Entstehung der Endarteriitis obliterans äußert, daß nämlich dieser eine normale vasomotorische oder vasoneurotische Reizantwort auf die verschiedensten äußeren Einflüsse zugrunde liege. GRUBER hält es auch nicht für ausgeschlossen, daß die vasomotorisch-trophischen Neurosen und die Endarteriitis in ihrer Entstehung auf dieselben Ursachenkomplexe zurückzuführen, also nicht scharf voneinander zu trennen seien.

Sehr interessant ist auch noch eine Mitteilung von IWAI, SEISHIRO und NIN-MEI-SAI, die auf Grund experimenteller Beobachtungen in zwei Fällen RAYNAUDscher Krankheit zu der Ansicht kommen, daß es sich gar nicht um eine Vasoneurose handele, sondern daß die Erscheinungen auf eine eigentümliche Agglutininbildung zurückzuführen sei, die um so rascher eintrete, je niedriger die äußere Temperatur sei. Sie nahmen eine defibrinierte oder mit Natrium citricum versetzte Blutprobe der Patienten und setzten sie in Eiswasser; es trat dann rasch eine Koagulation der roten Blutkörperchen ein, und das Gerinnsel und das Serum trennten sich. Durch Umrühren gingen die getrennten Massen nicht wieder in Emulsion über, wie bei präcipitiertem Blut, jedoch nach Erwärmen im Wasserbad von 31° löste sich das Koagulum wieder und das Blut bekam sein normales Aussehen. Bei einer durch mehrmaliges Auswaschen mit Salzwasser gewonnenen Erythrocytenemulsion, die mit frischem oder inaktiviertem Serum versetzt wurde, trat nach Abkühlen noch eine Koagulation der Erythrocyten in einer Verdünnung von 1 : 1000 ein; bei einer in Kontrollröhren mit Salzwasser statt Serum versetzten Emulsion trat dagegen keine Koagulation ein.

Bei Untersuchungen mit dem Zeiss-Hornhautmikroskop an der Conjunctiva bulbi zeigte sich bei einer Zimmertemperatur von 22° in allen Blutgefäßen ein vollkommen normaler Blutstrom. Ließ man nun eine physiologische Kochsalzlösung von 10° Wärme über die Conjunctiva, so machten sich nach 1—2 Minuten starke Schmerzen im Augapfel bemerkbar, und nach etwa 5 Minuten war der Blutstrom in den kleinen Capillaren unterbrochen. Gleichzeitige Untersuchungen an einem 14jährigen Knaben ergaben bei Überfließenlassen der Conjunctiva mit einer physiologischen Kochsalzlösung von 5° keine Veränderungen in der Blutströmung.

Aus diesen Ergebnissen nun den Schluß zu ziehen, daß die RAYNAUDsche Krankheit nicht auf vasomotorische Störungen zurückzuführen sei, geht meiner Ansicht nach doch etwas zu weit, besonders wenn man bedenkt, daß die typischen Anfälle von Synkope und Asphyxie auch bei normaler Temperatur durch seelische Erregungen oder sogar ohne jeden äußeren Anlaß ausgelöst werden. Außerdem ist es doch wohl zum mindesten fraglich, ob man die Ergebnisse des Reagensglasversuches ohne weiteres auf den lebenden Organismus übertragen kann, denn die Unterbrechung des Blutstromes bei niedriger Temperatur läßt sich ebensogut durch eine starke Kontraktion entweder der Capillaren selbst,

oder der ihnen vorgeschalteten kleinsten Arterien, wie durch eine Verstopfung der Capillaren durch ein Koagulum von Erythrocyten erklären. Andererseits ist es ja nicht ausgeschlossen, daß diese höhere Agglutinationsbereitschaft der Erythrocyten, neben der Kontraktion der Gefäße, bei der RAYNAUDschen Krankheit eine Rolle spielt, wobei allerdings noch die Frage offenbleiben muß, ob sie eine Ursache oder eine Folge der Krankheit ist.

VIII. Der Frostbrand.

Zum Schluß will ich noch kurz den Frostbrand behandeln, der ohne eine besondere Erkrankung auch beim völlig gesunden Menschen infolge kürzerer oder längerer Einwirkung sehr hoher Kältegrade an ungeschützten oder schwach mit Blut versorgten Teilen wie Nase, Ohren, Wangen, Finger und Zehen auftritt. Durch den Druck von Stiefeln, Wickelgamaschen oder Handschuhen, der natürlich den Blutkreislauf behindert, kann die Erfrierung begünstigt werden. Wir unterscheiden bei der Erfrierung ebenso wie bei der Verbrennung drei Grade; das Erythem, die Blasenbildung und den Brand. Hier interessiert uns nur der dritte Grad, der wiederum in drei verschiedene Stadien eingeteilt wird; im ersten Stadium ist nur die Hautoberfläche nekrotisch, im zweiten die ganze Haut und Unterhaut und im dritten das ganze Gewebe bis auf den Knochen, dabei können dünne Teile wie Glas abbrechen. Ehe die Erfrierung auftritt, fühlen die Patienten in dem befallenen Gliede neben dem Kältegefühl einen beißenden und stechenden Schmerz, der plötzlich aufhört. Darauf wird die Extremität taub und gefühllos, fühlt sich kalt und hart an und bekommt eine blaue oder weiße Farbe. Langsam lösen sich Nägel und Epidermis ab und die Spitzen von Fingern, Zehen, Nase oder Ohren mumifizieren. Die mumifizierten Teile sind von einem roten Saum umgeben, in dem sich die Demarkation vorbereitet. Es handelt sich im allgemeinen um einen trockenen Brand, der sich gut demarkiert und keine progressive Tendenz zeigt, aber auch hier ist darauf zu achten, daß eine Infektion vermieden wird.

Ätiologisch von Bedeutung ist es, daß die Kälte, die zur Erfrierung führt, häufig nicht einmal den Nullpunkt erreicht, so daß also das Gewebe nicht direkt einfriert. Vielmehr führt die Kälte zu einer hochgradigen Kontraktion der Arterien und zur Ischämie und bewirkt so die Nekrose. Der Frostbrand ist also von der besonders im Tierversuch erforschten direkten Kälteeinwirkung und Erfrierung des Gewebes zu unterscheiden und ist schließlich nur als ein Gliedmaßenbrand infolge einer Ernährungsstörung anzusehen.

Tabellarische Übersicht über die ätiologischen Faktoren und ihre Wirksamkeit für die Entstehung der verschiedenen Krankheiten, die zum Extremitätenbrand führen.

Der Brand kann entstehen infolge von

I. Gefäßwandschädigungen mit Gefäßobliteration, die hervorgerufen werden durch:	1. Innersekretorische Störungen. 2. Neurotrophische Störungen. 3. Thrombose. 4. Entzündliche Vorgänge.
II. Gefäßspasmen die hervorgerufen werden durch:	1. Nervöse Reize. 2. Vergiftung. 3. Kälte.

Diese einzelnen Faktoren wirken bei der Entstehung der besprochenen Krankheiten wie folgt:

Innersekretorische Störungen:	Diabetischer Brand. Weir-Mitschell oder hypophysärer Raynaud.
Nervöse Störungen (Neurotrophische und vasomotorische Störungen):	RAYNAUDsche Krankheit. Nervöser diabetischer Brand. Ergotismus. Vielleicht auch Endarteriitis obliterans.
Thrombose:	Bei Endarteriitis nicht Ursache, sondern Folge der Wandschädigung; bedingt aber dann Gefäßverschluß. Durch Lösung des Thrombus Ursache für arterielle Embolie.
Entzündliche Vorgänge (Infektion):	Endarteriitis luica. Fraglich bei Endarteriitis obliterans (Fälle nach Typhus und Grippe).
Vergiftung:	Ergotismus (Mutterkorn). Nicotin, mitwirkend bei Endarteriitis und Arteriosklerose.
Kälte:	Frostbrand. Auslösend für Endarteriitis, Raynaud, vielleicht auch Arteriosklerose.

Zwei weitere wichtige ätiologische Faktoren sind noch anzuführen:

Konstitutionelle Disposition:	Endarteriitis (vielleicht auch Rassendisposition). Raynaud. Arteriosklerose (unsicher).
Geschlechtsdisposition:	Endarteriitis und Arteriosklerose — Männer; Raynaud — Frauen.

IX. Die Differentialdiagnose bei Extremitätenbrand.

Da das klinische Bild aller dieser Branderkrankungen durchaus nicht immer den hier dargestellten charakteristischen Verlauf zeigt und häufig auch die Krankheitsbilder ineinander übergehen, so wird sehr oft die Differentialdiagnose, welcher Erkrankung man den einzelnen Fall zuzurechnen hat, große Schwierigkeiten machen. Dabei ist es besonders wichtig, die Erkrankung möglichst früh richtig zu erkennen, ehe sich ein Brand entwickelt hat, damit dieser womöglich durch eine geeignete Therapie verhütet werde.

Der *Brand infolge arterieller Embolie und der Frostbrand* werden im allgemeinen absolut *eindeutig* sein. Zu beachten ist zwar, daß man den Emboliebrand bei Diabetikern nicht mit einem diabetischen Brande verwechselt, aber das plötzliche Auftreten der Erscheinungen und das Fehlen jeglicher vorangegangener Störungen von seiten des Gefäßsystems werden auch hier die Diagnose kaum unsicher erscheinen lassen. Der Frostbrand ist durch das plötzliche Auftreten im Anschluß an ein starkes Kältetrauma und das Fehlen vorauf gegangener zirkulatorischer Störungen irgendwelcher Art charakterisiert. Sollten dagegen solche bei einem Patienten schon längere Zeit bestanden haben, so ist der Brand, auch wenn er sich unmittelbar an ein Kältetrauma anschließend entwickelt, wohl kaum als Frostbrand anzusprechen; vielmehr wird man dann versuchen müssen, das Wesen der vorhandenen Gefäßerkrankung (ob Endarteriitis, Arteriosklerose, RAYNAUDsche Krankheit oder anderes) aus anderen Symptomen zu klären und das Kältetrauma nur als auslösendes Moment für den Brand ansprechen können.

Da die Erscheinungen der Gefäßlichtungseinengung und der mangelhaften Zirkulation bei den verschiedenen Krankheiten sehr viel Ähnlichkeit miteinander haben, ist es natürlich sehr schwer, aus diesen allein die richtige Diagnose zu stellen. Bei älteren Personen (über 50 Jahre) wird man stets eine *Arterio-*

sklerose annehmen; aber in sehr seltenen Fällen können auch ältere Personen schon einmal endarteriitische Veränderungen zeigen; andererseits kann auch die Arteriosklerose in verhältnismäßig jungen Jahren vereinzelt auftreten. Unbedingte Sicherheit gibt aber hier die Röntgendurchleuchtung, denn die Verkalkung der Arterien ist im Röntgenbilde *schon in sehr frühem Stadium* erkennbar.

Ein *diabetischer Brand* ist eigentlich immer dann zu diagnostizieren, wenn bei einem starken Diabetes ein Brand an den Extremitäten auftritt. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß der Diabetes als Ursache für die Entwicklung des Brandes erst in Frage kommen kann, wenn er schon mehrere Jahre besteht. Bei der Unterscheidung der einzelnen Formen des diabetischen Brandes wird der arteriosklerotisch-diabetische Brand wiederum durch die Röntgendurchleuchtung sicher festzustellen oder auszuschließen sein. Der nervöse diabetische Brand ist im allgemeinen durch Symptome von seiten des Nervensystems, Fehlen der Sehnenreflexe, Schmerzen im Verlauf der Nervenbahnen und besonders das typische Mal perforant charakterisiert. Schwierig ist es aber sehr häufig zu unterscheiden, ob ein primärer infektiöser diabetischer Brand oder die Infektion eines diabetischen Brandes auf anderer Grundlage vorliegt. Hier wird man immer auf die röntgenologische Feststellung, ob eine Arteriosklerose vorhanden ist oder nicht, und auf die anamnestischen Angaben über die Entwicklung des Brandes angewiesen sein. Allerdings ist es auch nicht von sehr großer Bedeutung, daß man hier genau feststellt, welches von beiden vorliegt, da die Therapie jedesmal dieselbe sein muß.

Die Diagnose des *Ergotismus* bietet bei Epidemien natürlich keine Schwierigkeiten; in sporadisch auftretenden Fällen können dagegen Ähnlichkeiten mit endarteriitischem oder arteriosklerotischem Brande die Diagnose zunächst erschweren. Hier führt aber die häufige Kombination mit der Kribbelkrankheit, die wohl ein eindeutiges Krankheitsbild darstellt, meistens leicht zur richtigen Diagnose. Diese läßt sich dann unbedingt sichern durch den Nachweis von Mutterkorn in den Speiseresten, im Brote oder Mehl, das die Patienten genossen haben, und im Mageninhalt. Im Brote macht sich ein Gehalt an Mutterkorn von etwa 10% schon äußerlich durch die eigentümlich bläulichschwarze Farbe und den widerlich süßsäuerlichen Geschmack bemerkbar; aber auch kleinere Mengen lassen sich leicht chemisch, mikroskopisch und spektroskopisch nachweisen. Im Mageninhalt kann man es durch die Abscheidung seines Farbstoffes nachweisen.

Wir sehen also, daß die Diagnose dieser Erkrankungen keine allzu großen Schwierigkeiten bereitet und in den allermeisten Fällen wohl eindeutig zu klären ist. Bedeutend größere Schwierigkeiten bestehen aber bei der *Differentialdiagnose zwischen der Endarteriitis und der* Raynaudschen *Krankheit.* Schon die *luische* Endarteriitis ist nicht leicht von der Raynaudschen Krankheit oder der einfachen Endarteriitis obliterans zu unterscheiden. Stellt man bei Zirkulationsstörungen oder gar bei bereits eingetretener Brandentwicklung einen positiven Ausfall der Wa.R. fest oder deuten anamnestische Angaben auf eine überstandene Lues hin, so kann man natürlich an eine luische Endarteriitis denken, besonders auch dann, wenn durch die Eigenart der Erscheinungen und durch andere Symptome, wie z. B. Pulslosigkeit der Arterien, eine Raynaudsche Krankheit ausgeschlossen werden kann. In sehr vielen Fällen dieser Art wird es sich aber um *eine einfache Endarteriitis obliterans* handeln, von der man allerdings annehmen muß, daß ihre Entwicklung durch die Lues befördert wurde.

Man wird in solch zweifelhaften Fällen stets eine antiluische Kur durchführen und kann vielleicht auch ex iuvantibus der Diagnose mehr eine Richtung nach der einen oder anderen Seite hin geben. Mit absoluter Sicherheit läßt sich aber wohl die Diagnose Endarteriitis obliterans luica nur stellen durch anatomische und mikroskopische Untersuchung der erkrankten Gefäße und den Nachweis der Spirochäten in diesen.

Die Unterscheidung der RAYNAUDschen Krankheit von der Endarteriitis ist darum so schwierig, weil beide in jugendlichem Alter auftreten und die vasomotorischen Störungen, die sehr oft auch der Endarteriitis vorausgehen, das Frühstadium beider Erkrankungen ähnlich erscheinen lassen. Hierzu kommt, daß die starken Schmerzen gern zu einer Fehldiagnose, wie Rheumatismus, Ischias oder Venenentzündung verleiten. Darum ist eine längere Beobachtungsdauer und eine genaue Anamnese für die Diagnosenstellung von besonderer Wichtigkeit. Namentlich in letzterer kann man wesentliche Anhaltspunkte in den pathologischen Gefäßsymptomen finden, die allerdings wegen ihrer Unauffälligkeit von den Patienten selten beachtet werden. Bei der Endarteriitis gehen im allgemeinen dem Brande jahrelange Schmerzen und Beschwerden voraus, während diese bei der RAYNAUDschen Krankheit wenige Wochen oder Monate vorher beginnen. CASSIRER hält aber diese Unterscheidung nicht für ausreichend, da auch die RAYNAUDsche Krankheit gelegentlich mit sehr lange andauernden Schmerzen verlaufen kann. Auch die für die RAYNAUDsche Krankheit als charakteristisch hingestellte Symmetrie der Erscheinungen ist kein absolut sicheres Zeichen, denn CASSIRER weist darauf hin, daß sowohl Fälle von sicherer RAYNAUDscher Krankheit absolut asymmetrisch verliefen, wie auch andere Fälle trotz Symmetrie eher der Endarteriitis zuzurechnen seien. Pulslosigkeit der Arterien spricht im allgemeinen mehr für die Endarteriitis, ist aber auch nicht beweisend; denn so wie bei der Endarteriitis die Pulslosigkeit häufig mit schwachem Puls abwechselt, so kann bei Raynaud besonders während des Anfalls auch Pulslosigkeit auftreten. Wenn einmal der Brand da ist, ist die Unterscheidung meistens nicht mehr schwierig, da der Brand bei der RAYNAUDschen sich sehr bald demarkiert und nicht weiter fortschreitet, während er bei der Endarteriitis eine deutliche Tendenz zur Progression zeigt. *Es ist aber sehr wichtig, möglichst frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen, damit durch eine richtige Therapie die Entwicklung des Brandes nach Möglichkeit verhindert oder doch seine Ausdehnung wenigstens eingeschränkt wird.*

Als *Frühsymptom* für die Endarteriitis an den Armen gibt ALLEN das Ausbleiben der Handröte an, wenn man die Radial- oder Ulnararterie mit dem Daumen zusammendrückt. Bei den Beinen kann man nach SAMUELS die Krankheit schon früh erkennen durch die sog. plantare Ischämie, die er für zuverlässiger hält als die häufig versagende Palpation der Gliedarterien. Sie äußert sich als eine kadaverähnliche Blässe an der Planta des erkrankten Beines im Gegensatz zu dem gesunden, wenn man den Patienten in Rückenlage, bei senkrecht erhobenem Beine schnelle Beuge- und Streckbewegungen im Sprunggelenk ausführen läßt. Diese Blässe hält dann so lange an, wie der Fuß in der Lotrechten steht, und ihre Ursache ist in dem Arterienverschluß, der Druckwirkung der Muskulatur und in der Schwerkraft zu suchen.

Auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose zwischen RAYNAUDscher Krankheit und anderen vasomotorisch-trophischen Neurosen möchte ich hier

nicht eingehen, sondern verweise auf die Monographie von CASSIRER aus dem Jahre 1912 und auf die Abhandlungen von CASSIRER und HIRSCHFELD in dem Handbuche von KRAUS und BRUGSCH. Im folgenden möchte ich aber noch ein diagnostisches Hilfsmittel besprechen, das mir insbesondere für die Unterscheidung zwischen RAYNAUDscher Krankheit und Endarteriitis obliterans sehr wertvoll zu sein scheint, und zwar die Capillarmikroskopie.

Capillarmikroskopie. Bei dieser werden die Hautcapillaren im auffallenden Lichte durch ein Mikroskop beobachtet, nachdem die obersten Hautschichten durch Bestreichen mit Cedernöl transparent gemacht wurden. Sie gestattet manche Schlüsse auf Veränderungen im Herz- und Gefäßsystem, und durch eingehende Untersuchungen sind ganz bestimmte Capillarbilder bei den verschiedensten Herz- und Gefäßkrankheiten festgestellt worden. Bei den Beobachtungen hält man sich nach HALPERT u. a. am besten an ein Untersuchungsschema, das beim normalen Menschen ungefähr folgendes Bild ergibt:

I. Zahl der im Gesichtsfeld sichtbaren Capillarschlingen: Etwa 15—20.

II. Form der Capillaren: Schlingen mit zwei parallel laufenden (Haarnadelform) oder auch in Achtertouren gedrehten Schenkeln, die durch ein meistens etwas verdicktes Schaltstück verbunden sind. Der venöse Schenkel ist etwas dicker und länger. Die Schlingen sind untereinander gleich groß und selten durch Anastomosen miteinander verbunden. Die Konturen sind glatt.

III. Blutströmung in den Capillaren: Kontinuierlich, schnell, in allen Schlingen gleichmäßig.

IV. Pulsatorische Bewegungen: Normalerweise nicht zu sehen.

V. Farbe der Capillaren und des Untergrundes: Gleichmäßig hellrote Schlingen auf rosagelblichem Untergrunde.

VI. Funktionsprüfungen: Verhalten der Capillaren bei Einwirkung eines lokalen Reizes (Wärme oder Kälte) oder bei Änderung der Blutumlaufgeschwindigkeit.

Bei der RAYNAUD*schen Krankheit* ist die Zahl der Capillaren in verschiedenen Gesichtsfeldern sehr wechselnd, im Durchschnitt aber erhöht gegenüber der Norm; dabei ist sie unverändert gleich im Anfall und im anfallsfreien Intervall (s. Abb. 6). PARRISIUS sah in der Infraclaviculargrube neben dieser Vermehrung der Papillarcapillaren eine stärkere Gefäßfüllung und mehr Gefäße im subpapillären Plexus, und zwar in Ruhe ohne jeden Reiz. Da man leere Capillaren nicht sieht, darf man nicht annehmen, daß der Vasoneurotiker mehr Capillaren hat als der Gesunde, vielmehr sind beim Gesunden viele Capillaren leer, die sich nur bei Bedarf füllen (Hautröte), während sie beim Vasoneurotiker ständig gefüllt sind. Daher fehlt diesem auch die Ausgleichsmöglichkeit für den Kreislauf.

Die Form der Capillaren ist sehr verschiedenartig; die arteriellen Schenkel sind im allgemeinen eng, die venösen dagegen erweitert und stark geschlängelt. Gerade diese Schlängelung scheint äußerst charakteristisch für das Capillarbild der Vasoneurotiker zu sein. Neben diesen erweiterten finden sich aber auch fast fadenförmige und wieder völlig normale Capillarschlingen. Bei den ganz stark erweiterten Schlingen ist ein Unterschied zwischen venösem und arteriellem Schenkel überhaupt nicht mehr festzustellen, wogegen das Schaltstück auffallend breit und dick ist. Diese sehr weiten Capillaren ähneln denen, die man bei schweren dekompensierten Vitien sehen kann, nur daß dabei fast alle Capillaren diese Form zeigen, während bei der RAYNAUDschen Krankheit

solche mit fast normalen und fadenförmigen abwechseln (s. Abb. 7). Im Anfall erfahren diese Riesenschlingen eine starke Volumzunahme, besonders im venösen

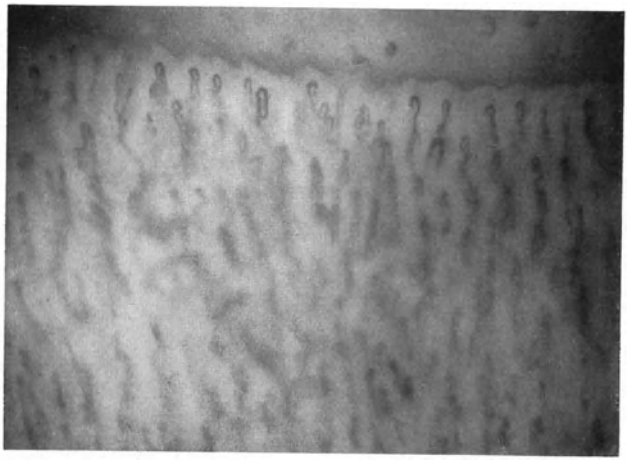


Abb. 6. Capillaren des Nagelfalzes bei einem Vasoneurotiker. Man sieht deutlich die erhöhte Zahl der Capillaren.

Schenkel und im Schaltstück und zeigen starke Ausbuchtungen der Capillarwand, während die übrigen ihre Form kaum verändern. Wegen dieses Nebeneinanders von erweiterten, verengten und normalen Capillaren glaubt PARRISIUS

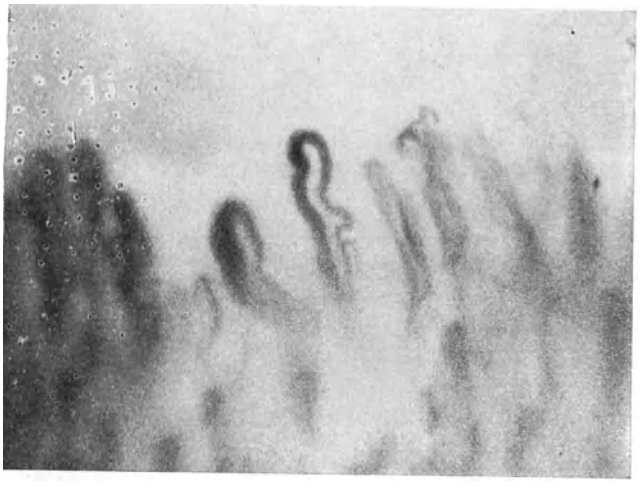


Abb. 7. Capillarbild einer Vasoneurotikerin. Man sieht einige sehr stark erweiterte und geschlängelte Capillaren neben schmäleren und fast normalen.

auch die Ansicht, daß die Asphyxie auf einem Venenspasmus beruhe, ablehnen zu müssen, denn dabei müßte immer eine größere Anzahl nebeneinanderliegender Capillaren erweitert sein. Ein Venenspasmus kann zwar bei der RAYNAUDschen Krankheit nicht ganz abgelehnt werden, aber das Wesentliche ist doch wohl Spasmus oder Atonie an einzelnen Capillaren, während danebenliegende verschont bleiben. Deutlicher wird das noch durch die Abwechslung von Spasmus

und Atonie an der gleichen Capillare; dabei liegen stark erweiterte neben stark verengten Teilen an derselben Schlinge. Die Atonie führt leicht zur Bildung von Capillaraneurismen, die in ihrer Größe sehr verschieden sind und nach einigen Autoren auch größer und kleiner werden können. PARRISIUS nimmt für diese Vorgänge eine Störung im Gleichgewicht zwischen Constrictoren und Dilatatoren an, in der Form, daß an einer Stelle die Constrictoren überwiegen und dicht daneben das Gegenteil der Fall ist. Als Vergleich führt er die Oesophaguserweiterung über einem Kardiaspasmus an, die bei langem Andauern dieses Zustandes zu einer chronischen Oesophagusdilatation wird.

Als weitere Abnormität zeigen die Capillaren eine starke Neigung zur Anastomosenbildung; innerhalb 4 Wochen wurde die Bildung neuer Anastomosen beobachtet. Außerdem findet man eine starke Neigung zu Blutungen aus den Capillarschlingen, wie ja überhaupt bei Vasoneurotikern eine erhöhte Blutungsbereitschaft festgestellt wurde. Wahrscheinlich muß man dafür morphologische Wandveränderungen an den Capillaren als Ursache annehmen.

Die Strömung ist nicht nur zu verschiedenen Zeiten, sondern auch in nebeneinanderliegenden Capillaren sehr unterschiedlich und äußerst wechselnd; teilweise ist sie sehr schnell, an anderer Stelle wieder normal und teilweise träge. Oft verlangsamt sie sich in einer Capillare, in der sie vorher normal war, bis zur Stase, die nach einiger Zeit wieder in langsame Pendel- und schließlich Vorwärtsbewegung übergeht. Die Stase in einzelnen Capillaren bei guter Strömung in anderen kann man durch einen Spasmus am Austritt der Schlinge aus der Arteriole oder am Eintritt in die Venula erklären. NATUS dagegen nimmt eine peristaltische Bewegung der Capillarwände an, die zur Vorwärtsbewegung des Blutes beitrage, und erklärt die Stase durch Schlaffheit der Wände infolge Nervenlähmung.

Im Anfall ist die Stase der Blutsäule weit ausgedehnter, je nach seiner Schwere über viele oder gar alle Capillaren. HALPERT beobachtete kleine Klumpen von Blutkörperchen, die die Capillarwand ausbuchteten und nur mühsam vorwärtsgeschoben wurden. Ferner sieht man häufig größere oder kleinere Unterbrechungen der Blutsäule, die durchaus nicht immer auf einem vollkommenen Spasmus des Capillarrohres an dieser Stelle beruhen müssen. Es kann sich auch um einen Stillstand der Blutkörperchen handeln, während der Zwischenraum mit Serum gefüllt ist, das man nicht sehen kann. Eine Stütze findet diese Theorie darin, daß vielfach der Zwischenraum nach dem venösen Schenkel zu immer größer wird, und die sichtbare Blutsäule im arteriellen Schenkel stehen bleibt oder nur sehr langsam weiterrückt.

Pulsatorische Bewegungen sind bei der RAYNAUDschen Krankheit in den Capillaren nicht zu beobachten. Die Farbe der Capillaren sowohl wie der Untergrundes ist im anfallsfreien Intervall ziemlich normal. Im Anfall dagegen erscheint der Untergrund bedeutend blasser und die Capillaren sind je nach Schwere des Anfalls hellrot oder blaurot bis blauviolett; nur die wenigen Capillaren mit einer geringen Strömung sind von normaler Färbung. Die Farbe der Capillaren ähnelt sehr der Farbe, die die Hände der Kranken bei einfacher Betrachtung zeigen.

Die Einwirkung von Kälte oder Wärme bringt bei der RAYNAUDschen Krankheit eine deutlich verlangsamte Reaktion hervor; bei Kälteeinwirkung ist diese normal, bei Wärmeeinwirkung dagegen tritt zunächst eine paradoxe

Verengerung der Capillaren ein, daneben ist aber auch eine lebhafte Beschleunigung der Strömung in Capillaren mit schon lange bestehender Stase zu beobachten. Rieder sah bei einem Patienten mit Raynaudscher Krankheit während

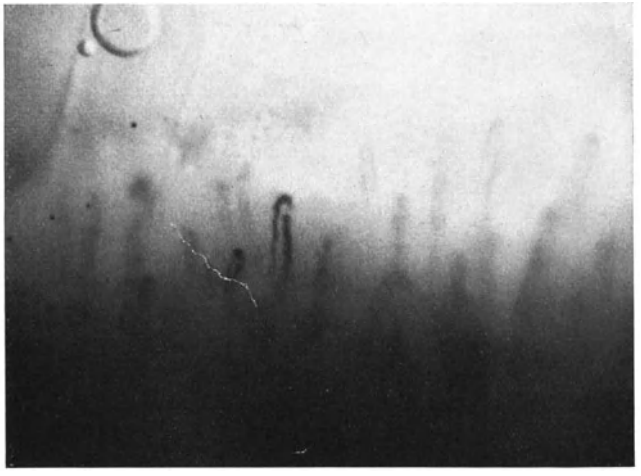


Abb. 8. Dieses Bild zeigt die geraden etwas erweiterten Capillaren bei Endarteriitis. An einer Stelle ist auch eine Unterbrechung der Blutsäule zu sehen.

einer Grippe mit hohem Fieber eine ausgezeichnete Durchblutung und tadellose Strömung in allen Capillaren, in denen vorher vollkommene Stase bestanden hatte.

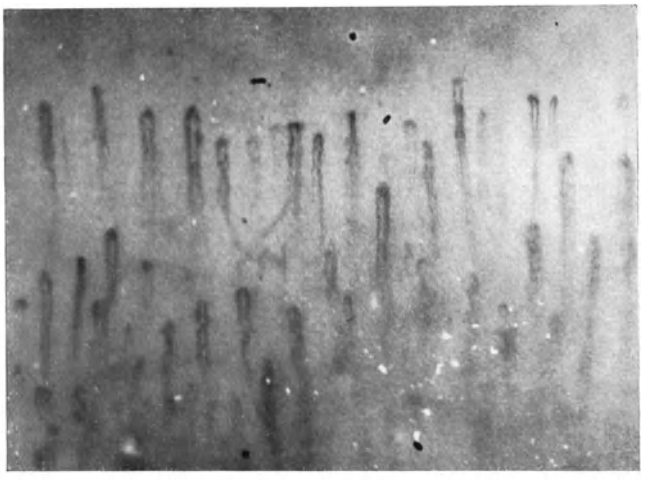


Abb. 9. Lange, dünne, aber gerade Schlingen, bei Endarteriitis obliterans.

Bei der *Endarteriitis obliterans* ist die Zahl der Capillaren je nach Schwere des Falles entweder normal oder stark herabgesetzt. Alzona beobachtete einzelne Capillaren, die wechselnd auftraten und wieder verschwanden; er konnte deutlich beobachten, wie sie sich entleerten und nur einen blassen Schatten zurückließen. Er führt diesen Vorgang auf eine plötzliche Vasokonstriktion einzelner Capillaren zurück.

In der Form der Schlingen fand MÉSZÁROS überwiegend die Haarnadelform, aber an den meisten eine Erweiterung beider Schenkel und besonders auch des Schaltstückes (s. Abb. 8). Neben diesen sah ALZONA lange und besonders im arteriellen Schenkel dünne Schlingen. Dagegen scheinen die geschlängelten Formen, die wir bei der RAYNAUDschen Krankheit kennen lernten, bei der Endarteriitis nicht vorzukommen.

Die Blutströmung scheint bei der Endarteriitis ebenfalls sehr wechselnd zu sein. MÉSZÁROS beobachtete in schweren Fällen fast keine Strömung, es wechselte Stase mit ganz langsamer Vor- und Rückwärtsbewegung ab. ALZONA beobachtete eine langsame, aber gleichmäßige Strömung, bei der er aber häufig die sog. körnige Zirkulation sehen konnte; diese besteht darin, daß sich kleine Klumpen oder einzelne Blutkörperchen in kurzen Abständen, die mit Serum ausgefüllt sind, langsam durch die Capillaren weiterschieben.



Abb. 10. Arteriogramm eines Fußes, bei einem Manne, dem bereits die zweite und dritte Zehe wegen trophischer Störungen abgesetzt wurden. Die Operationswunde der dritten Zehe heilte nicht, sondern es entwickelte sich an dieser Stelle ein chronisches Ulcus. Das Arteriogramm zeigt deutlich die mangelnde Gefäßfüllung zwischen dem inneren Rand des Metatarsus 3 und 5. (Aus SCHÜLLER: Zweijährige Erfahrung mit der Arteriographie.)

Obschon für die Diagnostik der Arteriosklerose die Capillarmikroskopie nicht so bedeutungsvoll ist, da sie leicht auf anderem Wege sicher festzustellen ist, will ich doch kurz das von WEISS angegebene Capillarbild der Arteriosklerose schildern. Die Zahl der Capillaren ist normal. Sie sind aber alle deutlich in die Länge gezogen und je nach der Schwere der Arteriosklerose mehr oder weniger geschlängelt; dabei sind sie um so schmäler, je höher der Grad der Gefäßerkrankung ist. Die Strömung ist deutlich verlangsamt und bei starker Sklerose von körniger Beschaffenheit. Da diese Strömungsverlangsamung auch ohne das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz zu beobachten ist, erklärt sie WEISS durch eine Verengerung der Capillaren infolge sklerotischer Prozesse und den erhöhten Reibungswiderstand der rauhen Intima. Den subpapillären Plexus sieht man sehr häufig durchschimmern; vermutlich deshalb, weil die sklerotischen Gefäße das auffallende Licht stärker zurückwerfen.

Wegen der Verschiedenheit der Capillarbilder bei Vasoneurotikern und bei Patienten mit endarteriitisch verengernden Prozessen, kann natürlich die Capillarmikroskopie wertvolle Dienste leisten bei der Entscheidung, ob es sich in einem zweifelhaften Falle um eine RAYNAUDsche Krankheit oder um eine Endarteriitis obliterans handelt. Es muß aber dringend davor gewarnt werden, aus dem Capillarbild allein eine Diagnose stellen zu wollen; denn die verschiedensten Herz- und Gefäßkrankheiten können gleiche oder recht ähnliche Capillarbilder hervorrufen; für diese Tatsache bringt PARRISIUS einige sehr

gute Beispiele. Die Capillarmikroskopie ist eben ein diagnostisches Hilfsmittel, das nur im Zusammenhang mit dem klinischen Symptomenbild eine sichere Diagnose ermöglichen kann.

Arteriographie. Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel, das besonders bei Beantwortung der Frage, wie hoch nach eingetretenem Brande die Amputation vorgenommen werden muß, sehr gute Dienste leistet, ist die *Arteriographie mit Abrodil* (s. Abb. 10). Sie ermöglicht außerdem die Feststellung, ob es sich im gegebenen Falle um einen gefäßverengenden oder gar vollständig verschließenden Prozeß oder um anfallsweise auftretende Gefäßspasmen handelt.

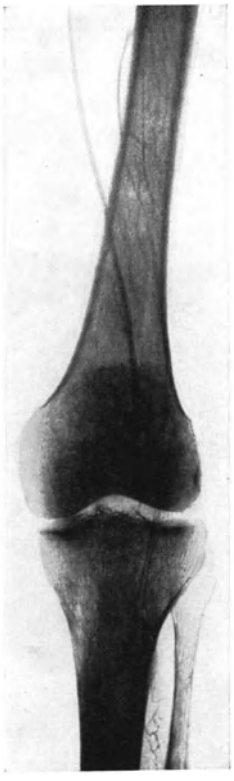


Abb. 14. Arteriogramm des Beines bei Endarteriitis obliterans. Etwas oberhalb des Kniegelenkes hört die Arteria femoralis plötzlich auf; es gehen aber noch kleinere Gefäße am Kniegelenk vorbei nach unten. Die Arteria tibialis anterior ist überhaupt nicht zu sehen, während kleine Reste der Arteria tibialis posterior anscheinend unterhalb des Knies noch vorhanden sind. (Aus Schüller: Zweijährige Erfahrung mit der Arteriographie.)

Das Wesen der Arteriographie besteht darin, daß in die zu untersuchenden Arterien ein Kontrastmittel injiziert und diese durch Röntgenaufnahme auf dem Film dargestellt werden. Man legt eine Stammarterie an der Stelle, an der man injizieren will, frei und drosselt durch Darumschlingen und Anziehen zweier kräftiger Fäden die Blutzufuhr ab. Dann sticht man unterhalb der Abdrosselung mit einer mittelgroßen Kanüle in die Arterie ein und injiziert ziemlich rasch eine $22^1/_2$%ige Abrodillösung. Gegen Ende der Injektion wird die Röntgenaufnahme gemacht, während der Aufnahme aber weiter injiziert und dann, nachdem die Nadel herausgezogen ist, sofort der Blutstrom freigegeben, damit die Kontrastflüssigkeit möglichst schnell mit dem Blutstrom weiterbefördert wird. Zur Darstellung der verschiedenen Gefäßgebiete gibt Schüller folgende Mengen Abrodillösung als erforderlich an: Oberschenkel etwa 15 bis 20 ccm, Ober- und Unterschenkel 30—35 ccm, Unterarm 15—20 ccm, Unterarm und Hand etwa 30 ccm. Für die Darstellung von Ober- und Unterschenkelgefäßen genügt natürlich die Freilegung der Arterie in der Leistenbeuge, für den Fuß empfiehlt Schüller die Freilegung der Arteria poplitea oder, wenn möglich, der Tibialis anterior oder posterior.

Das Verfahren wird in der orthopädischen Klinik Bürgerhospital in Köln in der Weise vorgenommen, daß die Vorbereitung des Patienten und Freilegung der Arterie in Lokalanästhesie im Operationssaal auf der Bahre vorgenommen wird. Sodann wird der Patient, mit sterilen Tüchern abgedeckt, zum Röntgenzimmer gefahren, hier wird dann ebenfalls auf der Bahre die Aufnahme gemacht. Durch diese Maßnahmen konnten Infektionen der Wunde bisher vollkommen vermieden werden. Der einzige Nachteil der Arteriographie ist ein ziemlich intensiver Schmerz, den der Patient bereits gegen Ende der Injektion und während der folgenden 20—40 Sekunden verspürt, der aber schnell vollständig verschwindet. Sonstige, besonders dauernde Schädigungen konnten bisher in keiner Weise beobachtet werden; im Gegenteil zeigten alle Patienten eine

bedeutend bessere Durchblutung der untersuchten Extremität und ein erhebliches Nachlassen der oft recht unangenehmen Beschwerden, so daß man direkt von einem therapeutischen Effekt sprechen kann. SCHÜLLER führt diese Wirkung nicht nur auf die Freilegung der Arterien im Sinne einer Sympathektomie zurück, sondern auch auf die Wirkung der konzentrierten Salzlösung im Sinne einer osmotischen Reizung.

Auf den Röntgenbildern sind die Arterien als dichte Schatten bis in ihre feineren Verzweigungen und Anastomosen deutlich zu erkennen.

Einengung des Arterienlumens wird durch Verschmälerung des an normaler Stelle verlaufenden Schattens deutlich, und selbst ganz enge Lumina sind häufig noch als fadenfeine Schatten an der Stelle, an der normalerweise eine größere Arterie verlaufen sollte, erkennbar (s. Abb. 11). Auch über die Ausdehnung und Größe der Anastomosenbildung erlaubt die Arteriographie ein sicheres Urteil und leistet daher besonders gute Dienste bei der Beurteilung, in welcher Höhe eine notwendige Amputation vorgenommen werden muß; darin ist sie sogar allen anderen Verfahren weit überlegen. Ferner gibt die Arteriographie sicheren Aufschluß über den Sitz eines Embolus. Bei arteriosklerotischem Brande kann man auch neben dem dichten Schatten der Kontrastflüssigkeit den leichteren Schatten starker Verkalkungen deutlich erkennen. Allerdings empfiehlt es sich bei zweifelhafter Arteriosklerose, neben der Arteriographie eine Leeraufnahme zu machen, da leichtere Grade der Verkalkung durch die Kontrastflüssigkeit überdeckt werden.

So kann also auch die Arteriographie bei Beurteilung eines vorhandenen oder drohenden Extremitätenbrandes sehr wertvolle Dienste leisten und in mancher Hinsicht auch den Weg weisen für die anzuwendende Therapie. Andererseits gilt hier natürlich das gleiche wie für die Capillarmikroskopie; ihre Ergebnisse können nur im Zusammenhang mit den übrigen Symptomen des jeweils vorliegenden Falles beurteilt werden, und man sollte sich hüten, sie allein zur Stellung einer Diagnose benutzen zu wollen.

Tabellarische Übersicht über die Differentialdiagnose der verschiedenen Krankheiten.

Für die Differentialdiagnose sind folgende Hauptmerkmale der einzelnen Krankheiten wichtig:

Embolischer Brand.	Nachweis von Thromben, Herzfehler, jedes Lebensalter.	Plötzliche Ischämie mit starken Schmerzen. Keine vorhergehenden Symptome.
Endarteriitis obliterans (Thromboangiitis BUERGER).	Jugendliche (20 bis 30 J.). Männliche bevorzugt.	Meistens Beine. Keine Pulse zu fühlen. Capillaren vermindert, gerade, enge Schlingen (Haarnadelform).
Endarteriitis syphilitica.	Jedes Alter und Geschlecht.	Positiver Wa.R. Vasomotorisch-spastische Störungen. Keine Pulse zu fühlen.
Arteriosklerotischer Brand (Altersbrand).	Patienten über 50 J. Männer bevorzugt.	Meistens Beine. Keine Pulse zu fühlen. Verkalkte Arterien im Röntgenbild erkennbar.
Diabetischer Brand.	Patienten über 40 J.	Arteriosklerotische oder neuritische Symptome oder Infektion. Dibetesnachweis.

Ergotismus.	Jedes Alter und Geschlecht.	Beginn mit Magensymptomen, Kribbeln, Ameisenlaufen. Nachweis des Mutterkorns.
RAYNAUDsche Krankheit.	Jugendliche (20 bis 30 J.). Weibliche bevorzugt.	Meistens Arme. Symmetrie. Spastisch-vasomotorische Anfälle. In anfallsfreier Zeit Pulse zu fühlen. Kälteempfindlichkeit. Capillaren vermehrt, geschlängelte Schlingen, einzelne Schenkel stark erweitert.
Frostbrand.	Jedes Alter und Geschlecht.	Bei starker Kälte plötzliches Aufhören starker Schmerzen, Ischämie. Befallene Teile kalt und hart.

X. Die Therapie des Extremitätenbrandes.

Was nun die Therapie aller dieser Erkrankungen, die einen Brand der Extremitäten im Gefolge haben, anbelangt, so werden die verschiedensten Behandlungsmethoden, teils interner, teils chirurgischer Art angegeben, die die Entwicklung des Brandes verhindern sollen. Ist dieser einmal eingetreten, so bleibt natürlich nur eine chirurgische Behandlung übrig. Wesentlich ist dabei, daß man nach Möglichkeit eine Infektion und darauffolgende feuchte Gangrän zu vermeiden sucht; ist dann die Demarkation eingetreten, so kann man die nekrotischen Teile abtragen. Entwickelt sich aber eine feuchte Gangrän oder zeigt der Brand eine deutliche Neigung zur Progression, oder ist sonst eine Allgemeinschädigung des Körpers zu befürchten, so muß natürlich möglichst bald eine Amputation vorgenommen werden. Dabei kann, wie oben gesagt, die Arteriographie sicheren Aufschluß darüber geben, in welcher Höhe am zweckmäßigsten die Amputation ausgeführt wird.

Für die Behandlung der einzelnen Krankheiten *vor* der Entwicklung des Brandes gilt folgendes:

Die einzig mögliche *Behandlung der arteriellen Embolie* besteht in der schnellsten Entfernung des Embolus auf chirurgischem Wege, dies ist allerdings in seltenen Fällen so rasch und restlos möglich, daß der Brand verhindert werden kann. Meistens wird doch eine Amputation der brandigen Teile notwendig. Unter Umständen ist eine Unterstützung der Herztätigkeit von großer Bedeutung.

Die *Behandlung der Endarteriitis luetica* ist selbstverständlich nur eine spezifische. Man gibt Jod, Salvarsan oder Neosalvarsan und macht Schmierkur. In vielen Fällen luischer Gefäßerkrankung ist Jod von keiner oder sehr geringer Wirkung, dafür ist aber dann das Quecksilber um so wirksamer. KÜLBS empfiehlt ganz besonders die kombinierte Quecksilber-Salvarsankur; dabei werden neben einer Quecksilber-Schmierkur Salvarsan- oder Neosalvarsanspritzen gegeben. Wie ich schon sagte, sollte man auch in zweifelhaften Fällen stets eine spezifische Behandlung durchführen; diese muß aber natürlich abgesetzt werden, wenn man feststellt, daß sie keine oder gar eine nachteilige Wirkung hat.

Die *Behandlung der Arteriosklerose* (Mediasklerose) besteht im wesentlichen in einer Allgemeinbehandlung, Kräftigung des Körpers durch gute Ernährung und Vermeidung schwerer Anstrengungen und in einer Beförderung der Blutzirkulation durch Heilmittel und physikalische Therapie, z. B. Wärme, kräftige

Massage, Bewegung der erkrankten Extremität. ALLEN konnte häufig bei Arteriosklerose durch Wärmebehandlung und eine genau nach der Uhr eingestellte Beinhygiene in Form von Massage und Bewegungsübungen die Entwicklung des Brandes verhüten. Sehr gute Erfolge wurden auch gerade bei den arteriosklerotischen Erkrankungen nach Anwendung von Muskelpräparaten, Myol, Eutonon usw., sowie dem Kreislaufhormon Padutin nach FREY beobachtet. Komplikationen sind hier besonders zu fürchten wegen des meist höheren Alters der Patienten. Aus diesem Grunde ist auch dem Herzen besondere Beachtung zu schenken, evtl. müssen Herzmittel verordnet werden.

Bei *Behandlung des diabetischen Brandes* muß natürlich in der Hauptsache das Augenmerk auf die Grundkrankheit gerichtet werden; denn der Diabetes ist ja zweifellos auch für die Erkrankung der Extremitäten von großer ätiologischer Bedeutung. Man wird also zunächst versuchen müssen, den Patienten durch Diät und Insulinbehandlung zuckerfrei zu bekommen, dadurch wird sich häufig schon eine Besserung im Zustande der erkrankten Extremität einstellen. Denn erstens wird die Überschwemmung des Gewebes mit Glykose vermindert und dadurch der schlechte Gewebszustand wenigstens etwas gebessert, und zweitens muß dem Insulin unbedingt eine direkte Heilwirkung auf den Brand zugesprochen werden, da auch bei Nichtdiabetikern oft eine Insulinbehandlung des Extremitätenbrandes von ausgezeichneter Wirkung ist. Bei der diabetischen Gangrän wurde jedenfalls schon in Fällen, bei denen eine Amputation unvermeidlich schien, aber verweigert wurde, mit dieser konservativen Behandlung ein befriedigender Erfolg erzielt. Trotzdem wird man beim diabetischen Brand sehr oft, weil die Gefahr der Infektion und feuchten Gangrän droht, die Amputation vornehmen müssen. Dann soll aber auch *unbedingt eine Vor- und Nachbehandlung mit Insulin* durchgeführt und die Operation, wenn irgend möglich, erst ausgeführt werden, wenn der Patient zuckerfrei ist. Auch die periarterielle Sympathektomie, die hauptsächlich bei RAYNAUDscher Krankheit und Endarteriitis obliterans zur Lösung der Spasmen ausgeführt wird, wurde von LABBÉ mit gutem Erfolge bei einem Falle diabetischen Brandes versucht, nachdem Behandlung mit Insulin und Natriumcitrat versagt hatten. Im großen und ganzen sind freilich die Erfolge der periarteriellen Sympathektomie recht zweifelhaft und meistens nicht von langer Dauer gewesen; bedeutend besser dagegen scheinen die Erfolge mit der Resektion des Grenzstranges zu sein; darauf kommen wir später noch zu sprechen.

Bei der *Therapie des Ergotismus* ist zunächst das Wichtigste, daß die weitere Aufnahme von Mutterkorn verhindert wird. Um ganz sicher zu gehen, kann man unter Umständen den Brotgenuß zeitweilig vollständig untersagen; statt dessen gebe man Fleisch, Gemüse, Eier u. dgl. in reichlichen Mengen, denn eine Kräftigung des infolge der Intoxikation geschwächten Organismus ist sehr wesentlich. Von der Verabreichung von Brechmitteln kann man ruhig absehen, da der Magen meistens keine oder sehr geringe Giftmengen enthält, dagegen ist ein Purgans (Kalomel) zunächst sehr zu empfehlen, einmal um die im Darm noch vorhandenen Giftstoffe, zum anderen um etwaige septische Stoffe und Mikroorganismen zu entfernen. Bei rechtzeitig gestellter Diagnose kann man oft das Eintreten des Brandes verhindern und ein Zurückgehen der vorhergehenden Erscheinungen, livide Verfärbung und Runzelung der Haut erreichen, wenn man gefäßerweiternde Mittel anwendet, die eine bessere Durchblutung

der Gewebe bewirken. Die besten Dienste leisten hierfür lokale lauwarme Bäder, die auch das unangenehme, subjektive Kältegefühl etwas beheben; aber auch Amylnitrit kann versucht werden. Ist die Krankheit schon weiter vorgeschritten, so muß besonders der allgemeinen Schwäche und Mattigkeit entgegengewirkt werden; deshalb gebe man Eisenpräparate, Lebertran und auch kleine Gaben von Chinin.

Mit der Absetzung der brandigen Teile sollte man nicht zu voreilig sein und ruhig warten, bis sich eine Demarkationslinie ausgebildet hat, da die abgestorbenen Teile meistens viel kleiner sind als man erwartet. Selbstverständlich ist auch hier bei einer feuchten Gangrän, die aber bei Ergotismus höchst selten vorkommt, wegen der Gefahr der Septikämie eine sofortige Operation indiziert, ebenso, wenn eine Erschöpfung des Patienten zu befürchten ist. Vor schwächenden Komplikationen, insbesondere Infektionskrankheiten und Alkoholmißbrauch, müssen die Patienten unbedingt behütet werden.

Bei Erfrierungen *darf man auf keinen Fall die erfrorenen Teile durch Wärme auftauen*, vielmehr versuche man, durch vorsichtiges Reiben mit einem Tuch oder noch besser mit Schnee die Blutzirkulation wieder in Gang zu bringen; ist dies gelungen, so lege man einen sterilen und dick mit Watte gepolsterten Salbenverband an, um eine Infektion und weitere Kälteeinwirkung zu vermeiden. Vorhandene Blasen werden sich dann bald ablösen und die dick geschwollenen Teile langsam wieder ihr normales Aussehen bekommen. Gelingt es nicht, die Blutzirkulation wiederherzustellen, so bleibt nichts weiter übrig, als die Demarkation des Brandes abzuwarten und die abgestorbenen Teile abzusetzen.

Für die *Behandlung der Endarteriitis obliterans und der* RAYNAUD*schen Krankheit* werden die verschiedensten internen und chirurgischen Maßnahmen mit wechselndem Erfolge angewandt. Da hiervon mehrere bei beiden Krankheiten wirksam sein können, wollen wir deren Therapie gemeinsam besprechen, und zwar zunächst die interne und dann die chirurgische.

Bei beiden Krankheiten ist zunächst Schonung und Vermeidung von Verletzungen wegen der Infektionsgefahr wichtig; ferner sind übermäßige Hitze- oder Kälteeinwirkung, sowie Tabakgenuß möglichst zu vermeiden. Zur Verminderung der Viscosität des Blutes wird für die Behandlung der Endarteriitis von CSERNA und ebenso von SILBERT u. a. die Einspritzung hypertonischer Kochsalzlösungen empfohlen; täglich werden etwa 11 cm einer 10%igen Kochsalzlösung intravenös injiziert. SILBERT hält diese Methode bei vorsichtiger Handhabung für durchaus ungefährlich. In wenigen Fällen beobachtete er einen leichten Ikterus, der nach Aussetzen der Behandlung sofort verschwand. Die notwendigen Amputationen sanken auf 8,3% von über 250 so behandelten Fällen gegenüber 77% von Fällen, die er früher innerhalb von 5 Jahren beobachtete. Ferner leisten gefäßerweiternde Mittel, die bei der RAYNAUDschen Krankheit merkwürdigerweise fast vollkommen versagt haben, bei der Endarteriitis sehr gute Dienste. Von SCHLESINGER wurde Natrium nitrosum und Nitroskleran mit Erfolg angewandt; CSERNA und BLOCH verwandten Acetylcholin. Dieses wirkt irritierend auf das autonome Nervensystem und erzielt so eine Gefäßerweiterung, die allerdings keine dauernde zu sein scheint. BLOCH, der dieses Mittel auch mit Erfolg bei RAYNAUDscher Krankheit und besonders

bei Arteriosklerose verwendete, sah in mehreren Fällen den Brand, der noch im Anfangsstadium war, vollkommen zurückgehen; er injizierte zu Beginn der Behandlung täglich eine Ampulle (0,05), später 2—3 Ampullen wöchentlich. Das von FREY dargestellte Kreislaufhormon *Kallikrein* oder *Padutin,* das aus dem Pankreas stammt, vom Insulin aber verschieden ist, scheint ebenfalls bei Endarteriitis und Arteriosklerose sehr wirksam zu sein. NORDMANN, FREY, selbst SCHWARZKOPF berichten über sehr gute Heilerfolge; dabei ließen häufig nach wenigen Spritzen schon die starken Schmerzen nach, und nach längerer Behandlung kam es zum Rückgang oder wenigstens Stillstand der Brandentwicklung. BORCHARDT hat dagegen außer einem Stillstand des Brandes keine wirklichen Heilerfolge mit Padutin gesehen und das gleiche Ergebnis mit Insulin erreicht. Zweifelsohne leistet auch Insulin als Heilmittel beim Brande, insbesondere auch örtlich angewandt, sehr wertvolle Dienste. NORDMANN glaubt, daß die Wirkung des Padutin in einer Erweiterung der Arteriolen und Capillaren bestehe. Eine ähnliche Wirkung teils zentraler teils lokal vasodilatatorischer Art haben die als Kreislaufmittel bekannten Muskelextrakte. M. S. SCHWARTZMANN berichtet über gute Erfolge bei Endarteriitis und auch bei RAYNAUDscher Krankheit mit dem von I. M. SCHWARTZMANN aus den Skeletmuskeln von Kälbern gewonnenen Extrakte „Myol III". Wir selbst sahen gute Erfolge mit Eutonon, auch einem Muskelextrakt, bei arteriosklerotischem Brande; dagegen zeigte sich in mehreren Fällen von RAYNAUDscher Krankheit keine Besserung nach Anwendung des Mittels. Die Natur der wirksamen Stoffe in diesen Muskelextrakten ist nur zum Teil chemisch definiert.

BROWN und NOBL empfehlen zur Behandlung der Endarteriitis Einspritzungen von *artfremdem Eiweiß.* Auch BARCKER und SMITHWICK hatten sehr gute Erfolge mit der unspezifischen Proteinkörpertherapie, sowohl bei der Endarteriitis und Arteriosklerose, als auch bei RAYNAUDscher Krankheit und verwenden hierzu Typhusvaccine. 50—250 Millionen abgetöteter Bacillen werden intravenös injiziert; dann ist zunächst für zwei Stunden oder auch weniger der periphere Kreislauf verlangsamt. Die Glieder werden kalt und vielleicht noch mehr cyanotisch; in den Capillaren läßt sich vollkommener Stillstand beobachten und während einer halben Stunde fühlen die Patienten ein unangenehmes Frieren. Innerhalb von vier Stunden steigt dann die Temperatur auf ihren Höhepunkt und sinkt in weiteren sechs Stunden wieder zur Norm ab. Der Kreislauf bessert sich langsam und nach 24 Stunden, wenn die Körpertemperatur wieder normal ist, kann man im Capillarkreislauf keine Störungen mehr beobachten. Die Temperatur der Gliedmaßen ist eine Woche lang dauernd um 6—7 Grad erhöht und sinkt dann wieder auf ihre normale Höhe; auch die Farbe der Gliedmaßen wird wieder natürlicher. Da sich während der ungünstigen Anfangsreaktion leicht eine Thrombose einstellt, müssen Patienten über 50 Jahre mit arteriosklerotischem Altersbrand von dieser Behandlungsmethode ausgeschlossen werden; im übrigen kann man die anfängliche Kreislaufverschlechterung durch Erwärmen der Glieder auf 38° und Wärmebehandlung vor der Einspritzung zu vermeiden suchen. Eine einfache Methode zur Erzielung einer bedeutend besseren Durchblutung der Haut, ohne wesentliche Änderung des Blutdruckes und der Pulszahl, ist von HERDERSON angegeben. Er läßt die Patienten zweimal am Tage eine längere Zeit Gemisch von Sauerstoff und Kohlendioxyd inhalieren, und zwar durch eine genügend weit offene Maske,

die mit einem mit Reduzierventil und Manometer versehenen Kohlendioxydzylinder verbunden ist. Nach mehrmonatiger Behandlung beobachtete er eine wesentliche Besserung der Schmerzen und eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit der Patienten. Zur Erzeugung lokaler Hyperämie sind bei beiden Krankheiten lauwarme Bäder sehr zu empfehlen. CASSIRER hat bei der RAYNAUDschen Krankheit auch sehr gute Erfolge mit Stauung erzielt. Er ließ eine Cambricbinde um den Oberarm binden, bis venöse Stauung eintrat, der Puls aber fühlbar blieb, ließ diese 10 Minuten bis eine halbe Stunde wirken und wiederholte dies mehrmals. Diese Behandlung muß aber auch mit Vorsicht angewandt werden, denn CASSIRER erlebte in einem Falle eine starke Verschlimmerung der Schmerzen. Eine weitere Methode zur Erzielung einer Erweiterung und besseren Durchblutung der lokalen Gefäßbezirke ist die Saugglockenbehandlung von BRAEUCKER, die mehrmals täglich ausgeführt wird; zu ihrer Unterstützung können noch Novocaininjektionen in entsprechende Abschnitte des Sympathicus gemacht werden. BRAEUCKER selbst und STAHNKE berichten über sehr gute Erfolge mit dieser Methode; BIER ist dagegen der Ansicht, daß die ganze Hyperämiebehandlung zwar sehr gute Dienste leiste zur Unterstützung anderer Behandlungsmethoden, im ganzen aber nicht das erfülle, was man von ihr erhoffte. Auch Radium und Röntgenbestrahlungen, sowohl lokal, als auch entsprechende Abschnitte des Rückenmarkes oder Grenzstranges, zur Beseitigung der Gefäßspasmen und Diathermie werden von verschiedenen Autoren besonders zur Behandlung der Endarteriitis, aber auch für die RAYNAUDsche Krankheit, empfohlen. Elektrizität, in Form absteigender galvanischer Ströme, auf die schon RAYNAUD selbst für die Behandlung seiner Krankheit große Hoffnungen setzte, wurde bei beiden Krankheiten mit wechselndem Erfolge angewandt.

Die meisten der *chirurgischen* Behandlungsmethoden haben den Zweck, durch Ausschaltung des Sympathicus die Spasmen an den Gefäßen zu beseitigen. Bei der Endarteriitis hat man dabei gleichzeitig den Vorteil einer Erweiterung der kleinen Gefäße zur Ausbildung von Kollateralen. Zur Entwicklung eines Kollateralkreislaufes müssen natürlich die notwendigen Verbindungen vorhanden und diese entsprechend erweiterungsfähig sein, ferner muß die Herzkraft ausreichen, um die Kollateralen genügend mit Blut zu versorgen. Je älter darum der Mensch ist, desto weniger Aussichten bestehen für die Entwicklung eines ausreichenden Kollateralkreislaufes; so kann bei älteren Arteriosklerotikern der Verschluß der Poplitea zum Brande führen, obwohl anatomisch genügend Kollateralverbindungen vorhanden sind.

Bei der RAYNAUDschen Krankheit wurde sehr viel die periarterielle Sympathektomie ausgeführt, das ist die Freilegung der Extremitätenstammarterie und Entfernung der diese umgebenden Sympathicusgeflechte. NOBL wandte diese Operation auch bei schweren Fällen von Endarteriitis an, um die starken Schmerzen zu lindern und Zeit zu gewinnen für die Entwicklung eines Kollateralkreislaufes. Tatsächlich tritt gleich nach der Operation eine starke Verminderung oder gar vollständiges Aufhören der Schmerzen und eine bedeutend bessere Durchblutung der Extremitäten ein. Aber der Erfolg der Operation hält meistens nur wenige Jahre an, und es kommt häufig zu schlimmen Rezidiven. Daher wird sie auch heute nur noch wenig ausgeführt und man reseziert lieber ganze Teile des Grenzstranges, da dies die einzige Möglichkeit ist, alle zu den Extremitäten führenden vasomotorischen Bahnen auszuschalten, die auch noch in

anderen Nervbahnen als den periarteriellen Sympathicusgeflechten verlaufen. Von DIEZ ist eine Operationsmethode zur Resektion des lumbalen Grenzstranges für die Beine angegeben, die er mit Erfolg sowohl bei RAYNAUDscher Krankheit, als auch bei Endarteriitis anwandte. Sofort nach der Operation hören die Schmerzen auf, der Brand kommt zum Stillstand und das Gewebe zeigt eine bedeutend bessere Heilungstendenz. Für die obere Extremität ist von BRÜNING eine ähnliche Operation angegeben. Eine andere Nervoperation ist die von ALBERTI ausgeführte Dehnung des Nervus tibialis, die er ebenfalls der periarteriellen Sympathektomie für überlegen hält. LÄWEN hatte sehr gute Erfolge mit einer völligen Vereisung des Ischiadicus. SMITHWICK macht Alkoholinjektionen in die peripheren Nerven. Diese Injektionen beheben nicht nur die Schmerzen, sondern bessern auch den Kreislauf im Bezirke des injizierten Nervs durch die Ausschaltung sympathischer Reize. Bei sehr schmerzhaften und geschwürigen Prozessen ist diese Methode äußerst wertvoll, jedenfalls werden Amputationen des erkrankten Gliedes nur wegen zu starker Schmerzen durch sie unnötig sein. FONTAINE nahm in einem Falle von Endarteriitis an beiden Beinen nacheinander eine Resektion erkrankter Teile der Arteria femoralis vor; die Vena femoralis durchtrennte er zwischen zwei Unterbindungen. ALLEN läßt der chirurgischen Behandlung stets eine Allgemeinbehandlung in Form von Wärmeanwendung, sowie Massage und Bewegungsübungen der erkrankten Extremität vorausgehen und erreicht dadurch häufig eine große Einschränkung chirurgischer Eingriffe.

Auf Grund der OPPELschen Theorie von der Hyperadrenalinämie bei der Endarteriitis, nahm LERICHE bei Endarteriitiskranken Nebennierenexstirpationen vor. Die Ergebnisse sind aber nach FLORESCUS Zusammenstellung von 167 Fällen aus der Literatur nicht gut; daraus folgert er, daß OPPELS Ansicht wohl nicht richtig sei.

Es ist natürlich immer anzuraten, bevor man zur chirurgischen Behandlung der Krankheiten greift, zuerst die internen Maßnahmen zu versuchen; in schweren Fällen kann aber eine der chirurgischen Methoden die interne Behandlung bedeutend unterstützen. Dabei kann man ganz allgemein sagen, daß *bei der Endarteriitis die interne* und *bei der* RAYNAUD*schen Krankheit die chirurgische* Behandlung bessere Erfolge zeitigt.

Zusammenstellung der wichtigsten internen und chirurgischen Behandlungsmaßnahmen und ihre Anwendung bei den einzelnen Krankheiten.

Interne Behandlung:

Antiluische Behandlung. Insulin.	Endarteriitis syphilitica. Diabetischer Brand. Auch Endarteriitis und Arteriosklerose. (Vielleicht als Antagonist des Adrenalins.)
Hypertonische Kochsalzlösung und Acetylcholin.	Endarteriitis obliterans.
Muskelpräparate, Padutin, Eutonon usw.	Endarteriitis obliterans. Arteriosklerose. RAYNAUDsche Krankheit. (Wir selbst haben mit Muskelpräparaten im Gegensatz zu SCHWARTZMANN u. a. keinen Erfolg gesehen.)
Lokale Hyperämiebehandlung (Wärme, BRAEUCKERsche Saugglocke, Stauung).	Allein zur Behandlung nicht ausreichend. Zur Unterstützung anderer Methoden gut bei Endarteriitis, Arteriosklerose, RAYNAUD.

Chirurgische Behandlung:

Embolektomie.	Arterielle Embolie.
Nebennierenexstirpationen.	Versucht bei Endarteriitis. Erfolge nicht gut.
Periarterielle Sympathektomie.	Raynaud, Endarteriitis. (Erfolg von zu kurzer Dauer, daher aufgegeben.)
Grenzstrangexstirpation.	Statt des vorigen bei Raynaud und Endarteriitis.
Amputation.	Bei progredienten und febrilen Fällen und bei feuchter Gangrän.

Diese Tabelle soll natürlich nicht sofort die richtige Behandlungsmethode angeben, sondern es soll nur ein Wegweiser für die Wahl der Therapie gegeben werden. Häufig wird man verschiedene Methoden versuchen müssen bis man die wirksamste gefunden hat.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Abels 258.
Abt, A. u. E. Aschenheim *186*.
Adair, F. L. et Chester A. Stewart *220*, 223.
Adams 267.
— J. E. *227*, 246, 247.
Addis *451*, 484.
Adler 484, 495, 496.
— A. u. Bressel *422*, 489.
— A. u. Sachs *422*, 485.
— A. u. L. Schiff *422*, 490, 501, 505.
— H., F. Sinek u. F. Reimann *422*.
Adlersberg *431*, 544, 545.
— u. Gottsegen *422*, 470, 492, 544.
— D. *422*.
Aducco, V. *94*, *98*, 143.
Ainsley 245, 265.
Alápy, H. *227*, 252, 267.
Alberti, Vittorio *606*, 649.
Alexa, J. *450*, 495.
Allen *276*, 636, 644, 649.
— Arthur W. *606*.
— Edgar V. *606*.
— and Frederik, A. Williams *606*.
Allerdyce, J. *441*.
— u. McKeown 532.
Alles u. Salter 460, 461, 539.
— G. *426*.
Alsted, G. *422*, 498.
Althausen 545.
— T., W. J. Kerr and T. C. Burnett *422*.
Alton u. Hermann 591.
Alwens, W. *227*, 265.
Alzona, Frederico *606*, 619, 640, 641.
Amantea 470.
Amatsu, H. u. S. Kubota *96*, 137.
Aminjew, A. M. *606*, 620.
Ancona, G. *101*.
Anderes, E. *94*, 114.
Andersen, W. T. *438*.
Anderson u. Spriggs *422*.
Anrep, G. *98*, 151.
Antoniazzi, E. *93*, *99*, *100*, 155, 158, 167, 168.
Aqua, Dell' u. Freundlich *548*.
Aquino 124.
Aran u. Rabaud 265.
Ardin-Delteil, René, Azoulay, Salles et Choussat *607*.
Aresu, M. *99*, *100*, 153, 160, 169, 181.
Arinkin *422*, 463.
Armour, J. C. *450*.
Arnheim *94*, 126.
Arnold, Friedrich *276*, 291, 300, 329, 340.
Aron *220*, 224, 506.
— Emile et René Bauer *423*.
Arthus *98*, 151.
Arytuow *429*.
Ascoli, M. u. U. Carpi *100*, 182.
Ashford, B. K. *423*, 476.
Askanazy *423*, 499.
Assman *548*.
Aschenheim, E. *186*, *227*, *232*, 243, 247, 248, 249, 250, 265, 271.
Aschner, B. *1*, 79.
Aschoff *1*, 8, 32, *276*, *548*, 552.
d'Aubigné, M. D. *548*, 582.
Auer and Lewis *98*, 148.
Auersperg, Alfred *423*, 535.
Auffarth, Marga *425*.
Azoulay *607*.

Baar, H. *227*.
Baatz 536.
Babes 263, 265.
— V. u. V. Lion *227*.
Baehr 359.
— and Ritter *276*, 288.
— G. u. E. P. Pick *96*, 134, 136, 137.
Baginsky, H. *227*, 242, 243, 255.
Baker 542.
Bakwin 233.
— and Goss *220*.
Baldridge, C. W. *423*.
Bálint 242.
Baltisberger, W. *93*, 104, 105, 106, 107, 108.
Balzer, jr., M. Benjamin, James Brodley III and Warfield T. Longcape *423*.
Bamberger *1*, 65.
Bamforth, J. *450*.
Banandi *100*, 183.
Bannasch, K. *441*, 479.
Banti, G. *99*, *100*, 152, 162.
Barach, A. L. *428*, 496.
Bardeleben *93*.
Barer, Adelaide and C. W. Baldridge *423*
Barker, Nelson W. *607*, 647.
Barlow u. Kramer 183.
— O. *423*.
Barnett u. Thebaut 515, 521.
— Charles W. *423*, 510, 531.
Barone, V. J., A. Costa e G. Patomba *423*.
Barron *423*, 476.
Barta, J. *423*, 465.
Bartelmai, Herbert *423*.
— u. Fritz Mainzer *423*, 479.
Bartels *185*, 196.
Barthez 243.
— u. Rilliez 248.
Baruch *3*, 54.
Basedow 244, 245.
Bass, E. *94*, *98*, *100*, 125, 143, 174.
Basch, Fritz *423*, 490.
— S. v. *94*, 109.
Bastai, P. *100*.
Baudrimont, A. *93*, 106, 107.
Bauer, F. *423*.
— J. *227*, 262, *548*.
— R. *423*, 529, 544.
— René *423*.
Baum, H. *228*, *231*, 266, 274.
Baumecker u. Schönthal *185*, 206.
Baur, M. *227*, 247, 252.
Bayer *188*, 500.
Beale *276*, 330.
Beard 496.
— and Myers *423*, 472.
— Stanley D., Guy W. Clark and Max Y. Moses *423*.
Beck *188*, 214, 591.
— S. Claude and E. A. Cushing *548*.
— and R. A. Griswold *548*.
— G. P. 158, 160.
— W. *423*.
Becker 252, *444*, 476, 499, 546.
— Helunder u. Sunola *423*.
— u. McCollum 506.
— Gösta *423*.

Becker, J. E. *446*.
— Joh. *227*.
Beckmann 456, 470, 473, 474.
— K. *423*.
— Prof. 412.
Beebe, R. T. *423*, *452*, 456, 477, 530.
— and G. E. Lewis *423*, 466.
— and M. M. Wintrobe *424*, 510.
Beer, T. *96*, 137, *276*, 311.
Behrendt, H. *227*, 240.
Beitzke *1*, 63.
Belanogowa, N. S. *424*, 460, 484, 485, 488, 490.
Bellini *276*, 282, 303, 329.
Bence, J. *424*, 454, 462, 472, 513, 516.
Benda *607*, 621.
Benedetti *96*, *100*, *101*, *102*, 163.
Benedikt 202.
— and Talbot *185*.
Benjamin, M. *423*.
Bennett, J., D. Hunter and J. M. Vaughan *424*.
Bensis, W. et A. Gouttas *424*, 476.
Berblinger *1*, 8.
Berengarius *276*, 282.
Bergel, A. u. F. Kummer *424*.
Berger, L. *424*, 513.
Berglund, H. *435*, *450*, 454, 462, 479.
— Hildung, Charles H. Watkins and Rich. Johnson *424*.
Bergmann *227*, 252.
— v. *2*, 9, 56, 91.
Berkart *99*, 158.
Berner *276*.
Bertin 65, *276*, 283, 291, 329.
Bertram, Ferdinand *424*, 512, 545.
— S. Horwitz, E. Wahncau *424*.
Besançon, L. *436*.
Bessau *185*, 209, 216, 217, 258.
— Rosenbaum u. Leichtentritt *185*.
— u. Liebenam 258.
Bethell, F. H. *435*, 456, 542.
Bettmann *445*, 546.
Beyer *430*.
Bezançon 176, 182.
Bézançon, F. et de S. J. Jongh *100*, 176.
Biberfeld *424*.
Bier *607*, 620, 648.
Biermer 508.
Bigger, J. A. *548*, 578, 586, 604.
Bilimoria, H. S. *452*, 523.
Billroth *607*, 613.
Binet, L. *103*, 109, 128, 129, 133, 134, 137, 166.
Bing 532.
Bingel 189, 190.
Bingold, K. *424*, 482, 490, 512.
Birger *447*.
Birkeland, I. V. *424*.
Birkenfeld, W. *227*, 262.
Birnbacher, Th. *227*, 258, 259, 272.
— u. E. Klaften *227*, 264.
Bittner *227*, 250, 252.
Bittorf u. Forschbach 166.
— A. *227*, 262.
Bittrolff *548*, 575, 578, 580.
Bittersohl, Hans u. Karl Neidhardt *424*.
Bix, H. *424*, 456.
— u. L. Wechsler *424*.
Blauel *227*, 232.
Blažižek, I. *227*, 265.
— Schrötter von 237, 238, 244.
Blegvad, Olaf *227*, 257, 258, 260.
Blessig *276*, 297.
Bliß 247.
Bloch *3*, 58, 265, 268.
— C. E. *227*, 260, 263.
— E. *607*, 646.
Block, R. J. and L. Reed Farquhar *424*, 506, 524.
Blöch 493.
Bloomfield, Arthur L. and Harry A. Wickoff *424*, 457, 476.
Blotner, Harry and William P. Murphy *424*, 545.
Blühdorn, K. *227*, 254.
Bluhm, G. *424*.
Blum, Leon et L. van Caulaert *424*.
Boattini, G. *93*.
Boccolari-Segolini *99*, 153, 156.
Bock 190, 391, 400, *429*, 467, 531.
— H. E. *424*, *425*.
Bode u. Weißwange *425*, 508.
Boden *2*, 19, 48.
— u. Neukirch *2*.
Boeckher, E. *441*.
Böhm *425*.
— u. Davidhoff *276*, 330.
Boehm, H. *2*, 52, 53.
Bönning 252.
Bohn *276*, 372.
Bomskov, C. *425*, *443*, 524, 533, 534.
— u. H. Czerlinsky *425*, 534.
— u. Marga Auffarth *425*.
Bondet u. Chauveau 133.
Bonsdorff, B. v. *425*, 546.
Borak, J. *607*, 631.
Borchardt, Harold *607*, 647.
Borgard 74.
Borgard u. Hermannsen *2*.
Borgbjaerg u. Lottrup *425*, 508
Boros *425*, *427*, *434*, *437*.
— J. von *425*, 458, 463, 467.
Borst *276*, 309.
— u. Königsdörffer *425*, 490.
Boselli, S. *430*.
Bossa, G. *94*.
Bosch *185*, *186*, 198, 200.
Bottazzi, F. *94*, 118, 137, 138.
— e G. Bossa *94*, 129.
Bouchard *276*, 392.
Bouckaert, J. *95*, 128.
— u. Regniers 128.
Boulin, R. *436*.
Bovie *426*.
Bowen, Byron u. Koenig 624.
— — D. Edward, C. Koenig and Anne Viele *607*.
Bowman *276*, 283, 300, 303, 305, 307, 309, 312, 314, 329, 330, 331, 335, 349.
Boyd, W. *425*, 532.
Bradford, R. J. *100*, 163.
Braeucker, W. *93*, *94*, 108, 129, *607*, 648.
Braine et Ravine *2*, 82, 83.
Bramann, C. v. *2*, 83.
Bratusch-Marrain *186*, 200, 201, 202, 203.
Bratz, Claus *425*.
Brauer, L. *100*, 180, 181, 182, *548*, *549*, 561, 568, 569, 572, 574, 575, 577, 579, 580, 584, 587, 594.
— u. H. Fischer *549*, 572, 574, 575, 577, 579, 580, 584, 587, 598.
Braun 247, 252, 267, *448*, 464, 465, 466, 468, 501, 502, 505, 526.
— H. *227*.
— L. 582.
Brauner, R. *427*, 455.
Braus *276*, 291, 321.
Breitenbach, G. *425*, 513.
Bremer u. van der Trenck 495.
— F. W. *425*, 535, 536, 537.
Bressel *422*, 489.
Bretschger, H. G. *94*, 111.
Breuer *98*, 142.
Bright *276*, 361.
Brill, J. C. *425*, 476, 507.
Brinck, J. u. P. Wichels *425*.
Brinton 232.
Briscoe, C. J. *100*, 163.
Bristowne 232.
Britton 151.
Broadbent *549*.
Brockbank, W. *451*, 508.
Brodie 109, 117, 122, 126, 134, 135, 136, 137, 138.
— D. G. *98*.
— T. G. *94*, *97*.

Brodley, James III *423*.
Bronzini, A. *94*, 96, 126.
Brown 122, 137, *443*, 483, 484, 489.
— Georg B. *607*.
— I. G. *96*.
Brückner *428*, 479.
Brüning *607*, 649.
Brünzel, H. F. *227*, 252.
Brugsch, H. *425*, *433*, *439*, *440*, 477, 511, 513, 531.
— Th. u. Retzlaff *425*, 483.
Brumlik, J. u. J. Janousek *425*, 466.
Brunner, C. *227*, 232, 236.
Bruns, O. u. R. Herbst *100*, *102*, 166, 172, 177.
Brusis, A. *448*.
Buchner 514.
Buhl *276*.
Bunger 300.
Buerger, Leo *609*, 613, 614, 615, 616, 617, 618.
Bürger, M. *1*, 87.
Büttner, H. E. *425*, 545.
Bufalini, E. *100*, 176.
Buhl *99*, 152, 371.
— u. Ziegler 371.
Bullowa, J. G. M. and C. Gottlieb *94*, *99*, *100*, 131, 132, 153, 181, 182.
Buongiorno *425*.
Bureger, Leo *607*.
Burger, G. *439*.
— S. N. and J. Witts *425*, 530.
Burgeß, J. P. and J. E. Morgan *425*, 512.
Burghart *227*, 246, 248, 265.
— u. Huber 245.
Burnand *100*, 183.
Burnett, T. C. *422*, 545.
Burwell, C. S. and W. D. Straytou *549*.
— Sidney 580, 581.
Businco 106.
— A. e G. Giunti *93*.
Busse *276*.
Busch 252.
Byron 607, 624.

Cabot *425*, 494.
Calcar, R. P. van *425*, 513.
Campanacci, D. *442*, 482.
Campbell and Conybear *425*, 531.
Canlaert, L. van *424*.
Cann 454, 471.
Cannon, W. B. *98*, 151.
— and S. W. Britton *98*, 151.
Carbognin, G. *100*.
Cario, R. *431*.
Cario u. Gebhardt 478, 480, 498, 505, 516, 518, 519.
Carlson 122, 125.
Carlson, A. J. and A. B. Luckardt *94*, 122, 125.
Carmichael *438*, 535.
Carnot 545.
Caro 545.
Carpi, U. *100*, 182.
Carrari, G. *94*, *100*, 112, 121.
Carrié *445*, 492, 493.
Carsten 546.
Carter, E. P. and F. R. Dieuaide *549*, 604.
Casparini 544.
Cassirer *607*, *609*, 631, 632, 636, 637, 648.
Cassirer-Hirschfeld *607*.
— u. Hirschfeld 637.
Castellani, A. *425*, 454.
Castellino, Pietro *425*.
Castiaux *276*, 288, 359.
Castle *447*, 455, 476, 501, 503, 507, 509, 510, 512, 513, 514, 515, 517, 518, 519, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 536, 544.
Castle-Strauß 457, 476, 523.
Castle, W. B. *426*, *433*, *440*, *443*, *447*.
— and Bovie *426*.
— Heath and Strauß *426*.
— and Locke *426*.
— and C. O. Rhoads *426*, 523.
— and F. H. L. Taylor *426*, 456.
— and Townsend *426*, 514.
— — and W. C. Heath *426*.
— W. C. *431*.
Cataldi, G. M. *98*, *100*, 151, 152.
Cavo de Luigi *426*.
Ceelen *276*, 284, *607*, *608*, *609*, *610*, 616, 617, 622, 624.
Chabrol, M. *99*, 151.
Charcot et Bouchard *276*, 392.
Charkot *607*, 622.
Charnaß *437*.
Chauveau 133.
Chen, K. K. and C. F. Schmidt *96*, 137.
Cheney, Garnett, and Friedrich Niemand *426*, 478, 514.
Chiari, H. *227*, 247.
Chiarugi, G. *93*.
Chini, V. *97*, *98*, 126, 134, 136, 137, 139, 141, 145, 146, 148, 149.
Choussat *607*.
Christopher 221.
Chrzonszczewsky *276*, 289, 301, 308, 318, 330, 336, 341, 349.
Churchill *549*, 555, 574, 575, 577, 580, 594.
Chvostek, F. *426*, 531.
Chwostek 237.
Citron, J. *607*.
Clark *452*.
— u. Evans 501.
— u. Moses 496.
— Guy W. *423*.
Claude u. Griswold 591.
Clerc *2*, 48.
Clerf, L. H. *100*, *102*, 172, 173.
Clermont, A. *102*, 183.
Cloetta, M. *94*, 114.
— u. E. Anderes *94*, 114.
— N. *607*.
Clowes, G. A. H. *450*, 454, 521.
Clubbe, Charles *228*, 232, 244, 250, 267.
Cobliner *186*, 190, 205.
Coggeshall, L. T. *426*, 514.
Cohn *187*, 455, 456, 460, 461, 505, 506, 515, 521, 523, 539, 540, 541.
— u. Minot 538.
— Edwin, G. Minot, J. Fulton, H. Ulrichs, Fl. Sargent, J. Weare and W. Murphy *426*.
— E. J. *439*.
— Th. McMeekin and G. Minot *426*.
— G. Minot, G. Alles and W. Salter *426*.
Cohnheim 463.
Colberg *276*, 330.
Collazo, J. A. u. J. Sanchez-Rodriguez *426*, 524.
Condorelli *2*, 81.
Conner, H. M. *426*, 454, 470, 508, 511.
Connery, J. E. *426*, 454, 470.
— and L. Goldwater *426*, *427*, 456, 457.
— and N. Jolliffe *427*, 508.
Conybear *425*, 531.
Corcan 216.
— et Klein *186*, 199.
Cordua *228*, 233, 262, 263, 273.
Corelli, F. *427*.
Corke, E. W. *443*.
Cornell, B. S. *427*, 468, 479.
Corning *549*.
Corradini, G. e C. Pegoraro *103*, 158.
Corvisart 65, 267.
Cosin, C. F. and A. F. Hurst *427*.
Costa, A. *423*, *427*, 505.
Cramer 266.
— Mottram u. Drew *228*.
Crandall *220*, 221.
Crane 479.
— Martin P., Isabel Howard and W. P. Murphy *427*.
Créquy 545.
Crie 462.

Cromer, S. P., R. H. Young and A. C. Ivy *94*, 125.
Crosetti Lorenz *427*.
Cruciani, J. *97*, 136.
Cruveilhier 232.
Cserna, Stef. *607*, *608*, *609*, 616, 619, 620, 646.
Cullis 46.
— and Tribe *2*.
Curschmann *427*, 536.
Cushing, E. A. *548*.
Cuthbertson 480, 505.
— P. P., J. Flemming and E. M. K. Stevenson *427*.
Cutler, E. C. *549*.
Czerlinsky, H. *425*, 534.
Czerny 268, 259.
— Keller *186*, 189.
Czoniczer *427*, 468.
Czyhlarz, E. 421.

Dahmen, O. *607*.
Dakin, H. D. *450*, 480, 505, 541.
— and R. West *427*.
Daland, G. A. *433*.
— and C. W. Heath *427*.
Dale 137, 148.
— H. H. and P. P. Laidlaw *94*, *97*, 134, 148.
Dalla-Volta *427*, 462.
Damashek, W. *427*, 508, 530.
Damblé, K. *427*, 504, 507.
Damianos, N. *228*, 233.
Dance 232.
Danielopulo, D. u. R. Brauner *427*, 455.
Davidhoff *276*, 330.
Davidsohn 152, 190.
— u. Friedemann 190.
— C. *99*.
Davidson 454, 458, 492, 496, 523, 526.
— L. J. P. *427*.
— L. S. P. *427*.
— and J. G. McCrie *427*, 462.
— Stanley *427*.
— J. G. McCrie and Gullaud *427*.
Davies, D. *427*.
Debanco *428*.
Debré et Lelong *186*, 198, 213.
Decastello, A. *427*, *428*, 497, 511, 533.
Dechamps, P. N. et A. Froyez *428*, 476.
Dehio *428*, 499.
Dehoff *276*, 312.
— u. Peter 289.
— E. 301, 302.
Deicher, H. *428*, 430, 498.
Delorme *549*.
Delpech u. Verdier 264.
Denk 580, 585, 601, 603.
Dennecke *428*, *439*, 459.
Dennig, H. *428*, 513.
Depisch, F. *228*, 239.
Derra, E. *428*, 491.
Deusch *428*, 536.
Deutsch *2*, 83.
— Walter u. E. Wagenfeld *428*, *439*, 503, 504.
Diamant, M. *441*, 462, 483, 484, 490.
Diehl, F. and J. Kühnau *428*, 524.
Dieterichs 233.
Dietlen, H. *549*.
Dietrich 5, 6, 45, 52, 54, 56, 58, 62, 64, 68, 70, 73, 85, *276*, 376, 420.
— A. *2*.
— K. *276*, 393, 407.
Dieuaide, F. R. *549*, 604.
Diez, Julio *607*, 649.
Diggs *428*.
Diller 265.
Dinglay, L. A. *101*, 162, 163.
Dionis *2*, 63.
Disse *276*, 314.
Divoux *428*.
Dixon 109, 117, 122, 126, 134, 135, 136, 137, 138.
— and F. Ransom *97*.
— W. E. and T. G. Brodie *94*, *98*.
— W. F. and T. G. Brodie *97*.
Döbeli, E. *228*, 266.
Dominici, G. e G. Oliva *428*, 490.
— e G. Pecorella *428*, 501.
— e G. Penati *428*, 505.
Donati 511.
— A., L. Manginelli et E. Tramonti *428*.
— M. e Vannucci *94*, 129.
Donath u. Mengert-Presser 474.
— F. *428*, 529.
— W. F. *441*.
Donders *93*, 104, *276*, 293, 330.
Donell *280*.
Donk, E. v. *432*.
Donnell 300.
Draper, G. and A. L. Barach *428*, 496.
Drasch *276*, 333.
Dreser, H. *97*, 137.
Dressler *2*, 48, 587.
— u. R. Fischer *549*, 599.
Drew *228*.
— u. Mottram 266.
Drury *2*, 46, 54.
— and Smith *2*.
Dubreuil 106.
— G. u. P. Lamarque *93*.
Duchek *2*, 65.
Düms *2*, 5, 58.
Dürck *428*, 535.
— Herm. *607*, 615, 616.
Duesberg, Rich. *428*, 460, 490, 492.
Dumarest 182.
— Mollard et C. Reynaud *100*, 183.
Dunbar 246.
Duomarco, J. *449*.
Dupreez, J. O. G. *446*, 467, 511.
Durig, A. *276*, 401, 421.
Dyke u. Greener 490.
— S. C. *428*.
— and Joan Greener *428*.
— and Steward *428*.

Ebbinghaus, H. *2*, 65.
Eberth, Y. *93*, 104.
Ebner, von *276*, 330.
Eckert, M. *186*, 198.
Eckhardt *2*.
Eckstein 222.
— u. Rominger *186*.
— A. u. A. von Szily *228*, 261.
Edelstein, E. *228*, 261.
Edens *2*, 45, 81, 85.
Ederle, W. *428*, 458, 459, 545.
— u. H. Kriech *428*, 498.
Edinger 108.
Edmunds and Brückner *428*, 479.
Edward, D. *607*.
Edwards, L. B. *446*, 498.
Eggert, C. *439*.
— -Möller 545.
Egmond, van *2*, 46.
Ehrich u. Sommer *276*.
Ehrlich 464.
— Paul 503.
— P. u. Lazarus *428*.
Ehrström *428*, 499.
Eichhorn *228*, 250, 252, 267.
Eijkman *228*, 258, 259.
Eimer *186*.
Eimer, K. u. S. H. Preidt *428*.
Einhorn u. Knud Faber 508.
Einthoven, W. *94*, *96*, *97*, 108, 109, 122, 136, 137, 138.
Eiselsberg 267.
Elbe *276*, 301.
Elden u. Sperry 471.
— C. A. *447*, *451*.
— and McCann *429*, 471, 472.
Elders, C. *429*, 476.
Elias 577, 578, 579.
— u. Feller *549*, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 563, 568, 571, 572, 577, 578, 579, 584, 585, 594.
Eliasberg *188*, 259, 268.
— H. *228*.

Elliott, P. R. and L. A. Dingley *101*, 162, 163.
Ellis *99*, 158.
Elman 485.
— and McMaster *429*.
— u. McMaster 484.
Elvehjem *435*, 472.
— u. Hart 472.
— u. Stare 472.
— C. A. *429*, *432*.
— and E. B. Hart *429*.
— and A. R. Kemmerer *429*.
— W. H. Peterson and D. R. Mendenhall *429*.
— and W. C. Sherman *429*.
— H. Steenbock and E. B. Hart 429.
— C. E. *447*.
— C. H. *449*.
Elze u. Dehoff 301, 302.
Emile-Weil *429*, 477.
Emmons *429*, 467.
Engel, v. *444*, 482.
— A. and G. Olin *429*.
— H. u. P. Kaznelson *429*.
Engelmann 139.
Englmann *101*, 111, 166, 171.
Enderlen *549*.
Eppinger 48, *276*, *277*, 392.
— u. Rothberger *2*.
— H. *429*, 483, 488, 497, 533, *549*, 560, 561, 562.
Erbecke *276*.
Erlsbacher, O. u. Franz Kindermann *429*, 452, 501.
Ernst *277*, *280*, 372.
— u. Weiß *277*.
— Paul *607*.
Erös, G. *429*, 517.
— u. St. Kunos *429*, 498, 517.
Eröß *220*, 221, 222.
Essen u. Porges *429*, 544.
Escherich *228*, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 254, 264, 267, 271.
Etinger, J. u. Arytuow *429*.
Ets, H. N. *452*.
Evans *452*, 476, 501.
Eve, Fr. G. *429*, 467.
Ewald 236, 582, 601.
Eyl, M. *443*, 476.

Faber *220*, 496.
— K. *429*.
— and Gram *429*
— u. A. Nyfeldt *429*.
— Knud 508.
Fabrice de Hilden 65.
Fagiuoli *101*, 182.
Fahr *277*, *278*, 309, 363, 378, 512.
— Th. *429*.
Fairley, H. N. u. Pomfret Kilner *429*, 531.
Falk *94*, 126.
Falta, W. *228*, 264, 265, *434*, 533.
— u. Fr. Kahn *228*, 237, 239, 240, 243, 252, 264.
Fano 109, 110, 122.
— e Fasola *94*.
Farquhar, Reed L. *424*, 506, 524.
Farquharson, R. F. *434*, 457.
Farrel, E. *435*, 513.
Fasola *94*, 109, 110, 122.
Faust 499.
— u. Fallquist *429*.
Fausto, A. *429*.
Feer, E. *186*, 195, *228*, 244, 246, 250, 254.
Fègler, J. *95*, 125, 147.
Feher 580.
Fehling *220*, 222.
Feldberg, W. u. E. Schilf *97*.
Feldmann 511.
Felix 505, 528.
— u. Frühwein 493, 541.
— K. 430.
— u. H. Frühwein *430*.
Feller *549*, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 563, 568, 571, 577, 578, 579, 584, 585, 594.
Fellinger, K. *430*.
— u. R. Klima *430*, 468.
Fellner, M. *430*.
Felson *439*, 512, 532.
Fenlon, R. L. *430*, 454.
Ferrari, R. *549*.
Ferrata u. Seyfarth 458.
— A. u. S. Boselli *430*.
Ferrein *277*, 283.
Fiegel, L. *186*, 204.
Field jr. u. Morgan 476.
— H. jun. *442*.
Filo, E. *430*, 488, 490.
Finkelstein *185*, *186*, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 200, 202, 203, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 215, 216, 217, 223, 237, 238, 243, 244, 245, 248, 249, 250, 268, 269.
— A. Abt u. E. Aschenheim *186*.
— u. W. Jonas *186*, 203.
— u. Neumann *186*.
— u. E. Weil *186*, 204.
— H. *228*.
Fischer *277*.
— E. u. F. Verzar *430*, 498.
— H. *430*, 490, *549*, *550*, 555, 567, 568, 569, 571, 572, 574, 575, 576, 577, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 587, 593, 594, 595, 597, 598, 599, 604.
— L. 281.
Fischer, R. *549*, 567, 587, 597, 599.
— u. M. Schur *549*.
Fischer-Wasels *277*, *280*, 376, 392, 397.
Fischl, R. *228*, 240, 243, 245, 249, 250.
Fisher, A. Murray u. G. P. Beck *99*, 158, 160.
Fitz, R. *440*, 490.
Fitzhugh *440*, 467.
— G. and E. L. Persons *430*, 467.
Fitzwilliams, D. *228*, 246, 251, 253, 266.
Flaum *437*, 497.
Fleiner, W. *228*, 245.
Fleisch, A. *95*, 111, 147.
Fleming u. Stevenson 480, 505.
Flemming, J. *427*.
Flesch-Thebesius *228*.
Florescu, Al. *607*.
Flury *444*, 499.
Fodor, E. u. St. Kunos *430*, 531.
Förster 222.
Fontaine, René *608*, 649.
Fontana, L. *430*, 465, 498.
Fontès, G. *430*, *438*.
— et L. Thivolle *430*, 455, 480, 505.
Foran 546.
— F. L., H. M. Sherff, R. W. Trimmer *430*.
Forbeck, V. *432*, 454.
Forestier 115.
Forschbach 166.
Foster, L. C. *442*, 513.
Foulger u. Felson 532.
— J. H. *439*, 512, 516.
Fouls, P. J. *433*, 507, 514, 516, 521.
— O. M. Helmer and L. G. Zerfas *430*.
— Kempf, Green and Zerfas *430*.
Fränkel 158.
— Alexander 234.
Fraenkel, E. *2*, 67, 99.
Franck *2*, 19, 48, 549.
François-Frank, C. A. *95*, 109, 117, 122, 126.
Frank 256, 260, 263, 268, 269.
— u. Rihl 567.
— A. *228*.
— H. u. Pogorschelsky *186*, 191.
Franke, K. *430*, 514, 516, 521.
Frankl-Hochwart, L. *228*, 238, 243, 244, 259, 264, 265.
Frédéricq *95*, 126.
Frederik, A. Williams *606*.
Freise, E. *186*, 195, 196, 198, 199.

Freise u. Frank 260.
Freudenberg u. Györgi 269.
— u. Klocmann *228*.
— E. *228*, 239.
Freund 190, 192, 193, 194, 208, 223.
— u. Grafe *186*, 190, 193.
— H. *186*.
— W. *228*, 256, 263, 268.
Freundlich *548*.
Frey *277*, 300, 330, *608*, *609*, 645, 647.
Frey u. Lenhossék 289.
Friberger 190.
Friedemann 190, 532.
— u. Deicher *430*, 498.
— u. Steinitz 492.
Friedenthal *101*, 162.
Friedländer, E. u. E. Steinitz *430*.
Friedreich *549*, 567.
Fritsch, F. *442*, 457, 515, 521, 522, 528, 541.
Fromme, A. *228*, 233, 247, 250, 252, 258, 264, 265.
Froyez, A. *428*, 476.
Frühwein, H. *430*, 493, 541.
Frugoni, C. *95*, 114.
— e G. Ancona *101*.
— et G. Melli *101*, 171.
Fuchs, Ernst 261.
Fürst 256.
Fürth, O. u. K. Singer *430*, 470, 483, 492.
Fürth, O. u. Schwarz 541.
Fukuda Kutuka u. Takemasa Okazaki *430*.
Fulst, K. u. M. Fellner *430*.
Fulton, J. *426*, 539.

Gänsslen *277*, *431*, *444*, *445*, 456, 457, 478, 480 488 493, 511, 516, 536, 537, 538, 545, 546.
Gaisbock u. Bayer *430*, 500.
Gallego-Vannucci 107.
Galliard 545.
Ganghofner, F. *228*, 240, 243, 248, 254.
Gautenberg, R. *431*, 501.
Garnett *426*.
Gaskell *277*, 378.
Gasparini *431*.
Gasperi, F. de *431*.
Gay u. Southard *98*, 148.
Geberg *277*.
Gebhardt *277*, 286, 353, 372, 478, 480, 498, 505, 516, 518.
— H. u. R. Cario *431*.
Gegenbaur *277*, 329.
Geigel *2*, 45, 85.
Gendrin 65.
Gérard *277*, 337.
Gerlach *93*, 108, *277*, 289, 307, 329.
Gerlach, J. 300, 301.
— L. *95*.
Ghedini *431*, 463.
Gherardini, G. *101*, 163.
Gibson, G. R. and C. P. Howard *431*, 454.
Giesecke, L. *436*.
van Gieson 107.
Gilbert 545.
Gildea 535.
— E. F., E. E. Kattwinkel, W. C. Castle *431*.
Gilroy, Esmé *431*, 506.
Gitter 484, 486.
— u. Heilmeyer *431*.
Giunti, G. *93*, 106.
Glanzmann *186*, 195, 266.
— E. *228*.
Glaessner, K. *431*.
Glaser, Laszlo u. Schürmeyer *277*.
Glaß, J. *436*, 531.
Glatzel 531.
Glaubach, S. u. H. Molitor *431*, 544.
Gloor, H. U. *431*, *440*.
Goebel, W. *186*, 204, *228*, 238.
Göpel *608*, 619.
Göppert 216, *220*, 224, 254.
Görl, P. *431*.
Goerner, A. u. F. L. Haley *431*.
Gött, Th. *229*, 246.
Gofferje u. Möllhausen 192.
Goldberger 270, *431*, 524.
— u. Sebrell 525.
Goldbloom, A. A. *433*, 468.
Goldenberg 19, 53.
— u. Rothberger *2*.
Goldhamer, M. S. *431*, 435, 456, 468, 531, 545.
— u. Bethell 542.
— R. Isaacs and C. C. Sturgis *431*.
Goldschmidt, W. *228*, 233, 236, 260, 267, 271.
Goldstein, G. *448*, 495.
Goldwater, L. *426*, *427*, 456, 457.
Golgi *277*.
Golobiewski *2*, 65.
Golubew *277*, 289, 296, 324, 326, 327, 330, 336, 337, 339, 341, 345.
Goodall, A. *431*, 454, 523.
— and J. K. Slater *431*, 537.
Goode, E. *440*, 479.
— u. Rose 501.
Goß *220*.
Gottheil *438*.
Gottlieb 131, 132, 153, 181, 182.
— C. *94*, *100*.
— R. *97*.
Gottsegen *422*, *431*, 470, 492, 544.
Gourevitch *95*, 126.
Gouttas, A. *424*, 476.
Gouyen *436*.
Gowring 265.
Graeff 420, 588.
Grafe *186*, *187*, 210.
— E. *431*.
Graham, A. St. *438*, 513.
— -Brown *96*, 109.
Gralka, R. *229*, 257, 260, 261, 269.
Gram *429*, 508, 509.
— H. L. *432*.
Grand le 133.
Grassheim, K. *432*.
Green *430*.
Greene, F. *441*.
— u. Zerfas 507.
Greener, Joan *428*, 490.
Griesinger *549*, 554.
Griswold, R. A. *548*, 591.
Griva, L. *432*, 488.
Grocco 179.
Groener u. Haby 545.
Grosscurth *432*, 546.
Grossmann 135, 249, 544.
— F. *229*, 239, 242.
— M. *97*, *432*.
Grote, A. Z. *549*, 575.
Gruber 64, 65, *277*, *279*.
— u. Lanz *2*.
— Georg B. *608*, 615, 616, 619, 620, 630, 632.
Grün, G. *432*.
Grünfeld *608*, 628.
— N. *432*, 478.
Grulee *220*.
Guerrini, G. *98*, 148.
Guha, B. C. *432*, 506, 524, 525.
— and L. W. Mapson *432*, 525.
Guleke *549*, 575, 583.
Gull u. Sutton *277*, 378.
Gullaud *427*.
Gundobin *220*, 222.
Gunn, J. A. *95*, 132, *432*.
Gutmann, K. u. S. Horwitz *432*, 545.
Guttmann, L. *432*, 536.
Gutzeit *432*, 513, 514, 526, 532.
— u. Hermann *432*, 510, 511, 512.
Gwerder-Pedoja, J. *101*, 183.
Györgi, P. *229*.
György *187*, 199, 239, 250, 256, 259, 260, 265, 269, 506, 523, 533, 534.
— F. *432*.
— Kuhn u. Wagner-Jauregg *432*.
Gyr 545.

Haam, E. *437*.
Haasler *229*, 252.
Haberfeld, W. *229*, 243, 265.

Habs, K. *432*, 545.
Haby 545.
Hackel, B. *229*, 269.
Hader, R. L. and J. M. Singleton *432*.
Haeberlin *229*, 252.
de Haen 65.
Haendl u. Hagen *432*, 498.
Hagen *432*, 498.
Haley, F. L. *431*.
Haller-Hyrtl 304, 305, 358.
Haller, v. *277*, 304.
Halpert, A. *608*, 637, 639.
Hamada, T. *97*, 141.
Hammer 248, *447*, 477.
Hammerschlag, E. 544, 545.
— F. *432*.
Hanau *277*, 304.
Handovsky, E. *432*, 472.
Hannsen 470.
Hansen 236, 245, 246, 247, 250, 252, 454.
— O. *432*.
— O., O. Stub and V. Forbeck *432*.
— P. N. *229*.
Hanser 617.
Hanzlick 134.
— u. H. T. Karssner *97*, 134.
— u. Stockton *98*, 148.
— P. J. *97*.
Harbinson, J. Edward *608*.
Harper, W. F. *229*, 246.
Harris, W. *444*, 535.
Hart, E. B. *429*, *449*, 472.
— H. Steenbock, J. Waddel, C. A. Elvehjem, E. v. Donk, B. M. Rising *432*.
Hartfall, St. J. *432*, 510, 514, 530.
— and L. J. Witts *432*.
Hartman *432*, 513.
Hartwich *432*, 546.
— u. Thiel 177.
Hasse, C. *549*, 554, 558, 559, 561, 562, 563.
Hastings u. Riesmann 247.
Hauch *277*, 288, 291, 359.
Hauck, L u. H. Höcker *433*, 546.
Haugartner 531.
Hauser *229*, 243.
Hayem, G. *433*, 477.
Heath *426*, 467, 508, 509, 514, 530.
Heath-Daland 459.
Heath u. Strauß 509, 510.
— C., M. B. Strauß and W. B. Castle *433*.
— C. W. *427*. *433*, *440*.
— and G. A. Daland *433*.
— E. A. *433*.
Hecht-Johannsen, A. *433*, *438*, 508, 511.
Heeres, P. A. *433*, 508.
Heide, C. E. von der *446*, 514.
Heidenhain 107, *277*, 306.
Heilmeyer, L. *431*, *433*, *441*, 459, 460, 462, 465, 466, 476, 478, 483, 484, 485, 486, 488, 489, 490.
— u. Gitter 486.
— u. W. Krebs *433*.
— u. W. Oetzel *433*, 485, 488.
— u. Trachtenberg 258.
— u. R. Westhäuser *433*.
— u. G. Will *433*.
Heim u. John *185*, *187*, 190, 193, 194, 195, 203, 206, 207, 209, 212.
Heimberger *277*, 398, 400.
Heinbecker, P. *95*, 111, 116.
Heinsen, H. A. u. H. J. Wolf *433*.
Heitz, Jean *608*.
Heitzmann *277*.
Heizer *99*, 158.
Hejninian 263, 268.
Held, J. C. and A. A. Goldbloom *433*, 468.
Heller *187*, *220*, 222, 224, 236.
Helmer, O. M. *430*, 514.
— P. J. Fouts and L. G. Zerfas *433*, 521.
— u. Zerfas 516.
Helunder *423*.
— u. Limola 499.
Henderson, Y. New-Haven *608*.
Henius, H. *433*, 478.
Henke-Lubarsch *277*.
Henkel, G. *2*, 49, 50.
Henle *277*, 289, 293, 294, 307, 309, 322, 329, 336, 346, 353.
Henning, H. *433*, 477, 496.
— u. H. Brugsch *433*, 511, 513.
— u. G. Stieger *434*, 510, 511.
Henoch *229*, 243.
Henry 457.
Herbst, R. *100*, 166, 172, 177.
Herdersen 647.
Hering *2*, 62.
— u. Breuer *98*, 142.
Hermann *432*, 510, 511, 512, 591, 592.
— G. R. *550*.
Hermannsen *2*, 74.
Herrmann *278*, *281*.
Herron, W. F. and W. S. McEllroy *434*, 454, 522, 542.
— and W. McRoy *434*.
Herter 265, *434*, 495.
Hertneck, Fräulein 420.
Herxheimer *278*, 311, 378, 418.
Hess 54, 91, 263.
— A. F. 261.
Hess O. *549*, 555.
— W. R. *2*.
— u. Unger 261.
Hess-Phayssen *434*, 476.
Heuberger, J. u. W. Stepp *434*, 501.
Heubner *187*, 190, 256, 265, *549*, 568.
Heymans 128.
— C., J. J. Bouckaert et P. Regniers *95*.
Hildenbrand, M. Fräulein 420.
Hildung *424*.
Hilgenreiner *229*, 236.
Hinman *278*, 336.
Hinrichs *4*, 11.
Hirota, Z. *229*, 258, 259, 260.
Hirsch *187*, *220*, 224, 225.
Hirschfeld 637.
Hirsch-Kaufmann u. Schaduck 506.
Hirschmann, H. *93*, 104.
Hirschsprung *229*, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 250, 252, 254, 256, 265, 266, 267.
Hitojiro, M. *434*, 470.
Hittmaier, A. *434*, 455.
Hitzenberger, K. *434*, 454, 511, 532 582.
Hochrein, M. *2*, 77, 82, 148, *434*, 513, *549*, 605.
— u. Eckhardt *2*.
Hochsinger 249.
Höcker, H. *433*, 546.
Höfer, J. *451*, 463, 479.
Högler u. Falta *434*, 533.
Hofbauer, L. *97*, *98*, *101*, 111, 139, 144, 162, 166, 171, 177.
Hoffmann 238, 244.
— u. Meyer *187*.
Hohlbeck, O. *229*.
Hohn, S. *438*, *439*.
Holboll, S. H. *434*, 458, 466.
Holler, G. 421, *434*, 507.
— u. Kudelka *434*, 468, 531.
— u. Kulka *434*, 468.
— H. Melicher u. N. Reiter *434*.
Hollos *434*, 536.
Holm Sigrid 468.
Holmgren *95*, 126.
Holst, A. *434*.
Holt, Emmet *187*, 195, *220*, 221, 222.
Homuth, O. *2*, 50.
Hooper 469.
Horn, F. *229*, 247.
Horner, A. *95*, 115.
Horster, H. *448*, 496.
Horvath, A. *95*, 131.
Horwitz, S. *424*, *432*, 545.
— u. Wahncau 545.
Hoskins, R. G. *98*, 151.
Hou Jensen *278*, 286, 289, 295, 302, 321, 327, 328, 336, 340, 341.

Houssaye, B. A. et J. Cruciani *97*, 136.
Howard 454.
— u. Murphy 479.
— C. P. *431*.
— Isabel *427*.
Howe, M. *450*, 480, 505, 541.
Hoyer *278*.
Huang, H. H. *435*.
Huber, H. L. *99*, *100*, 104, *229*, 245, *278*, 301, 336.
— and K. K. Koessler *93*, *99*, *100*, 158, 159, 160.
Hübener *279*.
Hueber, E. *434*, 544.
Hülse *278*, 359, 361, 372.
Humphreys, K. *442*.
Hunter *434*, 495, 523.
Hunter, D. *424*, *449*.
Hurst, A. F. *427*, *434*, 508.
Huschke *278*, 283, 300, 315, 329, 330, 341.
Husten *2*, 63, 74.
Huth, E. *434*, 454, 455.
— u. Kessler *434*.
Hutinel 189, *549*, 591.
Huzella, Th. *93*, *95*, 113.
Hyrtl *278*, *279*, 283, 287, 288, 289, 291, 296, 297, 301, 304, 308, 314, 315, 318, 328, 329, 336, 341, 344, 346, 347, 349, 356.

Iacchia, P. *101*, 181, *229*, 252.
Ibrahim *229*, 238, 239, 242, 243, 245, 246, 264.
Imerwol *549*, 554.
Ingals, E. F. *95*.
— Fletcher 112, 116.
Introzzi, P. *434*, 454.
Irving, H. *442*, 462.
Isaacs *278*, 300, 456, 476, 505, 510, 511, 512, 542.
— R. *431*, *434*, *447*.
— S. M. Goldhamer, F. H. Bethell *435*.
— and T. A. C. Rennie *435*.
— M. Smith *435*.
— and C. C. Sturgis *435*.
Isaak u. Möckel *435*, 500.
Israel, K. *229*, 252.
Istomanowa *435*, 458.
Iversen *439*.
— u. Nakazawa 537.
Ivy, A. C. *94*, 125, *438*, *439*, *443*, 454, 513, 519.
— J. E. Morgan, E. Farrel *435*, 513.
— O. Richter and M. S. Kim *435*, 458, 471, 504, 512, 513, 527.
Iwai, Seishiro and Nin-Mei-Sai *608*, 632.
Izar, G. et U. Polera *435*.

Jackson 134, 136.
— C. *95*.
— and W. E. Lee *101*, 163.
— Ch. 112, 114, 115, 116.
— D. E. *97*.
Jacobaeus, H. C. 162, 181.
— G. Selander and U. Westermark *101*, 162, 181.
Jacobj *278*, 363, 394.
Jacquelin, A. J. Bernard et G. Bonnet *101*.
Jäckh, A. *229*, 236.
Jäger 252.
Jaffé *2*, 64, 65.
Jagič 519, 529, 567, 568, 582.
— u. Klima *435*, 511, 529, 532.
— N. *549*.
— u. Spengler *435*, 466, 468, 502, 531.
Jahr *187*.
Jakobs u. Scheffer *435*, 486.
Jalaguier 232.
Janousek, J. *425*, 466.
Januschke 109, 117.
— H. u. L. Pollak *95*, *97*, 137.
Japha, A. *229*, 243.
Jaschke, v. *220*.
— u. A. Meyer 222.
Jastrowitz 492.
— H. u. K. Neidhardt *435*, 470, 501.
Jedlicka, V. *435*, 489.
— u. E. Telegina *435*, 468.
— u. S. Varadi *435*, 488.
Jehle, Ludwig 226, 252.
Jeney, A. *435*, 456.
Jervell *2*, 58, 80.
Jessen, F. *3*, 65.
Jezierski *99*, 158.
Jochims *187*, 192.
Jochmann, G. *3*, 65.
Joffe, N. *444*.
John *185*, *187*, 190, 193, 194, 195, 203, 206, 207, 209, 212.
Johnson 254, 262.
— R. *450*.
— and H. Berglund *435*, 479.
— Rich. *424*.
Johnston *278*, 309, 314.
Jolliffe, N. *427*, 508.
Jonas W. *186*, 203.
Jones, H. W. and R. I. Roberts *549*.
— N. W., B. J. Philipps, O. Larsell and H. F. Nokes *435*.
Jongh, S. J. de *100*, 176.
Jores *278*, 378.
Josefson, A. *435*, 458.
Josephs *435*, 478.
Jürgens, R. *445*.
Jürgensen *187*, 196, 197, 537.
Jürgensen-Bremer 537.
— E. *435*.
Jungmann, P. *435*, 482, 490, 491.

Kämmerer, H. *435*, 519.
Kahl, H. *550*, 577.
Kahn *3*, 52, 136, 237, 239, 240, 243, 252, 264, 496.
— Fr. *228*.
— M. C. *448*.
— and J. C. Torrey *434*, *435*, 495.
— R. H. *97*.
Kalk *435*, 507.
Kallkrein *609*.
Kalteyer, F. J. *101*, 173.
Kandel, E. *435*, 511.
Kanitz, Julius *608*.
Kapeller-Adler, R. u. A. Luisada *435*, 541, 542.
— u. E. Stern *435*.
Karelitz, S. 219.
— and B. Schick *187*, 219.
Karsner, H. T. *97*, 134.
Karsten *444*
Kassowitz 249.
Kast, L. *441*, 496.
Katsch u. Kalk *435*, 507.
Kattwinkel, E. E. *431*, 535.
Katzenellenbogen *187*, 193.
Katzilambros, L. *103*, 142.
Kaufmann *99*, 152, *278*.
Kazuelson *429*, 508, 530.
— Reimann u. Weiner *435*.
Keefer, C. S., K. K. Huang, C. S. Yang *435*.
— and C. S. Yang *436*, 471, 472, 478, 524.
Kehrer, E. *229*, 247.
Keiper, G. E. *101*, 172.
Keith 115, 567.
— A. *549*.
Kellog *438*.
— u. Rinehart 530.
Kelly *187*, 199.
Kemmerer, A. R. *429*.
Kempf *430*, 507.
Kennedy 265.
Kerr u. Burnett 545.
— W. J. *422*.
Kerbi, F. *436*, 545.
Kessler, F. *434*, *436*, 455.
Kettmann 189.
Key *278*, 301, 313, 317.
Kik *448*, 525.
— u. Walker 506.
Kilner Pomfret *429*, 531.
Kim, M. S. *435*, *436*, *443*, 454, 458, 471, 487, 504, 512, 513, 527.
Kindberg 182.
Kindermann, Franz *429*, *452*, 501.
Kirchbach, Otto *608*.

Kirchenberger *3*, 5, 58.
Kirchgässer, G. *229*, 243.
Kirsch 252.
Kirschner 586.
— u. Matthes *550*, 575.
Kisch *3*, 49, 52, 53.
Kittrik, Mc u. Root *608*.
Klaften, E. *227*, 264.
Klein *186*, 199, *451*, 511, 512, 514, 515, 541, 542, 543.
— L. and J. F. Wilkinson *436*.
Kleinschmidt, H. 203, 216, *229*, 256, 266.
Klemm, P. *229*, 252.
Klima, R. *430*, *435*, *436*, 468, 511, 529, 532, 536.
Klocmann, L. *228*, 239.
Klose 591.
Kloster, J. *436*, 457.
Knagg 249.
Knipping, von 166.
Knoll *95*, 126.
Knorr, K. von *436*.
Knott, F. *436*, 496.
Kobert *608*.
— u. Grünfeld 628.
Koch *3*, 43, 63, 65, 75.
— E. *3*.
— Eb. *3*.
Kochmann *188*.
Kock u. Oerum *229*, 233, 236, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 265, 267.
Koelliker *93*, 104, 106, *278*, 289, 293, 303, 306, 307, 317, 329.
Koenig, C. *607*, 624.
Königsdörffer *425*, 490.
Könnecke *550*, 575, 578.
Koeppe, H. *229*, 238, 242.
Koessler 104, 158, 159, 160, 506.
— u. Lewis 134.
— K. K. *93*, *99*, *100*.
— J. H. Lewis and J. A. Walker *97*.
— S. Maurer, R. Loughlin *436*.
Kohn, H. *3*, 19, 49, 61, 66.
Kolisko 238.
Koll *436*.
Kollath, W. u. L. Giesecke *436*.
Kollik, L. *443*.
Kollmann *278*, 329, 345.
Koolemans-Beynen, G. J. W. *436*, 476.
Koppe 243.
Kornzweig, A. L. *609*, 615.
Kothe, R. *229*, *230*, *232*.
Kosdoba *608*, 618.
Kosugi *278*, 301, 313.
Kotlarenko, B. N. *448*.
Krämer 260. 269.
Krajewska 262.
Kramár *187*, 216.
Kramer 183, 624.
— David W. *608*.
Kratschmer *95*, 126.
Kraus u. Brugsch 637.
Krause 536.
— u. Virchow 313.
— F. *436*.
Krebs, W. *433*.
Kredel *229*, 245, 252.
Krehl *278*, 555.
Kriech, H. *428*, 545.
Kristenson *436*, 468.
Krjukoff, A. *436*, 468.
Krüger, R. *436*.
Krumbhaar, E. *436*.
Kubota, S. *96*, 137.
Kudelka *434*, 468, 531.
Kühl *436*, *439*, 485, 486.
Kühnau *447*, 514, 524.
— J. *428*.
— W. *436*.
Külbs *3*, 8, 9, 20, 24, 52, 53, 57, 89.
— u. Strauß *3*.
— Franz 606, *607*, *608*, 622, 644.
Külz *278*, 295, 306, 308.
Kümmel *278*.
Küttner 54, 236.
— u. Baruch *3*.
— H. *230*.
Kuhn *432*.
— u. Th. Wagner-Jauregg, 506.
Kulka *434* 468.
Kumagai u. Shimizu 436, 528.
Kummer, F. *424*.
Kunn, C. *229*, 245.
Kunos, St. *429*, *430*, *436*, 498, 517, 531, 535.
Kußmaul *229*, 243, *550*, 554, 558.

Labbé, Marcel 544, *608*, 623, 624, 625, 645.
Lachs *220*, 222.
— u. Zmudsinski 222.
Laening 133.
Laewen 586, 608, 649.
Läwen *550*.
— u. Matthes *550*, 575.
Laguesse, E. *93*.
— et F. Vandendorpe *93*.
Laidlaw, P. P. *94*, *97*, 134, 148.
Lamarque, P. *93*, 106.
Lamblin, P. et J. Steenhoudt *436*.
Landau, A. u. J. Glaß *436*, 531.
Landois *278*, 306.
— -Rosemann *550*.
Landsberg *436*, *437*, 459, 485, 487.
Lange *278*.
— I. 189.
Langendorff, O. u. A. Selig *98*, 143.
Langenskiöld, F. *230*.
Langley *278*, 301, 304, 327, 337.
Langstein, L. *230*, 240.
Lanz *2*, 64, 65.
Laquer *437*, 481.
Larbé, M., R. Boulin, L. Besançon et Gouyen 436.
— Petresco et Souilé *436*.
Larrabee, R. C. *437*, 476.
Larsell, O. *435*.
Lassen 526.
— H. C. A. *437*.
Laszlo *277*.
Lasch u. Friger *437*.
Laubry 58.
— Bloch et Meyer *3*.
Laufer, S. 92, *103*, 129.
Lauda, E. *437*, 497, 533.
— u. Flaum *437*, 497.
— u. E. Haam *437*.
Lavesson, H. *230*, 252, 262, 263, 273.
Lavinder, C. H. *230*, 259.
Lawrence, R. D. *437*, 545.
Lawson, H. A. *439*, 461.
Lazarus 117, 126, *428*.
— J. *95*.
Leader *437*, 524.
Lederer, R. *230*, 243, 248, 254, 258.
Lee, W. E. *101*, 163.
Lee-Brown *278*, 301, 337.
Legere, H. *443*, 478.
Lehmann u. Wichels 496.
— W. *445*.
Lehndorff u. Mauthner *230*, 241, 265, 273.
Leichtenstern, O. *230*, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 264, 265, *437*, 499.
Leichtentritt *185*.
— B. *230*.
Leiner, K. *228*, *230*, 263, 264, 268, 269, 272.
Lelong *186*, 198, 213.
Lemann, I. *608*, 616, 626, 627.
Lemierre, A., Léon-Kindberg et I. Levesque *99*.
Lénart, E. *99*, *101*, 152, 153, 155, 157, 181.
Lenhossék *278*, 289, 311.
Léon-Kindberg *99*.
Leopold 191.
Lépine *220*, 222.
Leriche *608*, 649.
Lesné u. Binet 166.
Leszler, A. u. L. Pauliczky *437*, 545.
Leschke, F. *278*, *437*, 511, 512.

Letulle, M. *99*, *101*, 152, 168, 624.
— Maurice, Marcel Labbé et Jean Heitz *608*.
Levesque, I. *99*.
Levine, Wilson u. Kelly *187*, 199.
Lewis 48, 52, *98*, 134, 148, 466, 472, 478, 631.
— and Mathison *3*.
— u. Moncrieff 166.
— G. E. *423*.
— J. H. *97*.
— Thomas *608*.
— jr., W. H. *101*.
Leyden 158.
Leydig *278*, 329.
Lichtenstein 265.
— u. Landsberg *437*, 485, 487.
— u. Terwen *437*, 489.
Lichtman, J. J. *437*, 480.
Lichtmann, E. *437*, 546.
Liebenam, L. *230*, 258, 260, 265, 269.
Lieberkühn *279*, 283.
Liek *279*, 288, 359.
Ligum *437*, 478.
Liliental 577.
Lind, P. T. *437*, 467.
Lindbom 536.
Lindborn *437*.
Lindemann *279*.
Lindh, G. *440*.
Lindsay, E. C. *231*, 246, 251, 267.
Linser u. Schmid *187*, 212.
Lintz, W. *97*, 137.
Lintzel *437*, 473.
Lobenhoffer, W. *437*, 513.
Locke *426*, 509.
— -Ringer 190.
Löhlein *279*, 398.
Loeschke *279*, 359.
Löwenberg 495, 496.
— W. *438*.
— u. Gottheil *438*.
Löwenfeld *279*, 392.
Loewenstein 107.
Loewi 137.
Loewy, A. *95*.
Lohnes, H. *221*.
Lombardi, E. *437*, 496, 536, 545.
Lommel 575.
Longcape, Warfield T. *423*.
Lopez, A. *439*.
Lorenz, H. *230*, 232, 245, 252, 265.
Lossen 577.
— H. u. H. Kahl *550*.
Lotsch *230*, 248, 250, 252.
Lottig, H. *437*, 536.
Lottrup *425*, 508.
Lottrup, M. C. u. Kay Roholm *437*.
Loughlin, R. *436*, 506.
Lubarsch *279*, 418, *608*, 617.
Lucacer, M. *100*, *101*, 183, 184.
Luckardt 122, 125.
Luckinger 65.
Ludloff 252.
Ludwig *279*, 289, 297, 345, 349.
— u. Gerlach 301.
— u. Zawarykin *279*, 329.
— C. 300, 309, 314, 317, 330.
Lüdke 190.
Luehrs *438*.
Luers 497.
Luisada, A. *93*, *95*, *96*, *97*, *98*, *99*, *101*, *102*, *103*, 106, 109, 110, 111, 112, 114, 115, 117, 118, 119, 121, 123, 124, 125, 127, 128, 134, 135, 136, 137, 138, 143, 144, 145, 147, 149, 158, 159, 160, 164, 165, 167, 168, 169, 171, 172, 181, *435*, 541, 542.
Lukens, R. M. *101*, 172.
Lund 243.
Lundsgaard 166.
Luskey, F. H. *447*.
Luschka *279*, 330, *550*, 553.
— u. Henle 322.
Lust 265.
Lutterotti *610*.

MacCallum *279*, 301, 337.
MacCarrison 264.
MacFriedlaender *608*, *609*, 615, 617.
— and Samuel Silbert *608*.
MacGillavey, T. H. *95*, 109.
Macbride and Carmichael *438*.
— u. Carmichael 535.
Macdonald 545.
Mach, R. S. *438*, 454.
Machold, K. *438*.
Macht 134, 421.
— D. G. *438*.
— and W. P. Anderson *438*.
— and M. Paulson *438*.
— D. J. *97*.
— u. G. Ting *97*, 134, 135, 136, 137, 138.
— D. L. 495.
Machay *438*.
Macklin, C. C. *93*, *96*, *97*, *98*, *99*, *100*, *101*, 103, 106, 111, 115, 116, 131.
Magness, W. *442*, 525.
Mainzer, Fritz *423*, 479.
Malamos, B. *445*, 468.
Malpighi *279*, 283, 305, 329.
Mandach, F. *230*, 252.
Mandele, v. d. *550*, 597.
Manginelli, L. *428*.
Manginelli, L. u. Framonti 511.
Mann u. Feldmann 511.
— F. C. and A. St. Graham *438*, 513.
Manteuffel, v. Zoege *608*, 613.
Manwell, E. J. *451*.
Mapson, L. W. *432*.
Marchand, F. *99*, 158, *438*, 500.
Marchena 128, 129.
Marfan 218.
Marlow, A. *438*.
Marschall *608*, 623.
Martin, P. *427*.
Martius *438*, 508, 527.
Matas, R. *101*, 164.
Mathison *3*, 52.
Matthes *550*, 575, 594, 578, 586, 604.
— u. Läwen *550*.
Matti, H. *230*, 242, 244, 252.
Maurer, S. *436*, *443*, 506.
— u. Eyl 476.
Mauthner *230*, 241, 265, 273, 265.
Mauthner-Markhoff 267.
Mautner 208.
May, E. *438*, 501.
Mayeda, S. *96*, *101*, 132, 181.
Mayer, Aug. *220*.
— M. *438*, 497.
Mayer-List, R. *279*, 372, *438*, 476.
Mayor 545.
McCann *429*.
— W. M. S. *425*.
McCollum, E. V. *446*, 506.
McCrie, J. G. *427*.
McDonald, W. J. *447*.
McEllroy, W. S. *434*, 454, 542.
McGowan 500, 535.
— J. P. and R. D. Sinclair *431*, 474.
McHenry, E. W., E. S. Mills and R. F. Farquharson *434*.
McKay 478.
McKean, R. M. *446*.
— u. von der Heide 514.
McKeown, Th. *441*, 532.
McKine, Marriot *187*.
— u. Bessau 216.
McKittrik *608*.
— u. Root 625.
McLane 221.
McMaster *425*, *429*, *443*, 484, 485, 489.
— u. Rous 483, 484.
McMeekin, Th. *426*.
McPhedran, A. *99*, *101*, 153, 181.
McRoy, W. *434*.
Means, J. H. and W. Richardson *438*, 507.
Medearis 467.

Medearis and Minot *438*.
Meekin 456, 505, 540, 541.
Mehta, M. M. *452*.
Meinertz, H. *438*.
— J. *438*.
Meison, G. L. and A. C. Joy *438*, 513.
Melchior, E. *230*, 243, 252, 262, 267.
Melicher, H. *434*.
Melli, G. *101*, *102*, 171, 174.
Mendel 260.
Mendelssohn, M. *3*, 74.
Mendenhall, D. R. *429*.
Mengert-Presser, H. *441*, 474.
Merklen, P., R. Waitz et G. Foutès *438*.
Merlé 582.
— D'Aubigné u. L. Taracca 582.
Mester E. *438*.
Mészáros, Karl *608*, 620, 641.
Methier 530.
— S. R. and G. R. Minot *438*.
— Kellog and Rinehart *438*.
Meulenbacher, E. u. S. Hohn *439*.
— Iversen u. Nakazawa *439*.
Meulengracht, E. *438*. 476, 496, 511, 514, 535, 536, 537.
— u. A. Hecht-Johansen *438*.
— u. S. Holm *438*, 468.
Meyer *3*, 58, *187*, 454, 478, 512.
— u. Bomskov 534.
— u. Pick 136, 137, 139.
— A. 222, *443*.
— A. E. u. C. Eggert *439*, 472.
— O. Richter and A. C. Ioy *439*.
— A. F. *443*.
— F. L. *187*, 189, 190, 192, 205, *230*.
— u. Rietschel 190.
— H. H., R. Gottlieb u. E. P. Pick 97.
— K. *439*, 501.
— Leopold 264.
— L. F. u. Cohn *187*.
— u. Nassau 256.
— Oswald *230*, 240, 241, 242, 244.
— U. *443*.
— W. 618.
— Willi *608*.
Meyran, S. u. R. Nothaas *439*, 495.
Michaelis u. Salomon *439*.
Middleton, W. *439*, 472.
— and R. H. Stiehm *439*, 510, 514.
Millar *442*.
Miller 104, 106, 137, *439*, 467, 472, 525.
— D. K. *443*.
Miller and C. P. Rhoads *439*, 506, 524.
— T. G. *97*.
— W. S. *93*.
Mills *439*, 457, 536.
— E. S. *434*.
Minot *438*, 455, 456, 457, 458, 460, 461, 466, 479, 503, 505, 506, 508, 509, 515, 521, 523, 526, 530, 532, 538, 539, 541, 542.
— u. Medearis 467.
— u. Meekin 505, 540, 541.
— G. *426*.
— G. R. *438*, *439*, *449*.
— G. R., E. J. Cohn, W. Murphy, H. A. Lawson *439*.
— u. Murphy *439*, 453, 454, 455, 462, 463, 476, 479, 502, 508.
— and R. P. Stetson *439*.
— — and Lawson *439*.
Mitchell *230*, 236.
— and Miller *439*, 472.
Moberg *279*, 307.
Möckel *435*, 500.
Möllendorf, v. *279*, 289, 290, 293, 302, 307, 309, 313, 314, 319, 336, 340, 345.
Möller u. Hirschsprung 256.
— E. *439*.
— Ludwig 247.
Möllhausen 192.
Moenckeberg *3*, 8, *100*, 158. *550*, 556, *608*, 622.
Mogena, H. G., J. G. Oroyen et A. Lopez *439*.
Moleschott *93*, 104.
Molitor, H. *431*, 544.
Moll, H. H. *439*, 546.
Mollard *100*, 182, 183.
Monauni, J. *230*, 266.
Moncrieff 166.
Monrad 218, *230*, 267.
Monro *279*, 283.
Monroe u. Fitz 490.
Monroe, R. *440*.
Monti *230*, 252.
Moore *279*, 318, 337.
Morawitz, P. *101*, 178, 265, *439*, 458, 459, 482, 503, 513, 531, 536.
— u. H. Brugsch *439*.
— u. Dennecke *439*, 460.
— u. Kühl *439*, 485.
— u. Nonnenbruch *187*.
— u. K. Paschkis 482.
— u. Siebeck 172.
Moreton *230*, 265.
Morgan 476, 512, 513.
— H. S. *442*.
— J. E. *425*, *435*.
Mori 261.
Morison *279*, 301, 304, 308, 318.
— J. M. W. *102*.
Moro, E. *187*, 189, 191, 192, 194, 195, 196, 199, 208, 209, 211, 216, *230*, 256, 263.
— u. Hirsch *187*.
Morris *220*, 223, 512, 516, 532.
— u. Schiff *439*.
— G., Burger and J. E. Sherman *439*.
— J. H. Foulger, M. L. Rich and J. E. Sherman *439*.
— Rich, Foulger and Felson *439*.
Morrison 164.
Moses 496.
— Max Y. *423*.
Mosso, A. *96*, 114.
Mottram *228*.
Mouras 545.
Moynihan *439*, 513.
Mueller *93*, 104.
Müller 478.
— u. Hübener *279*.
— A. H. *440*, 471, 473, 474.
— E. *187*, 211, 252.
— Erich 193.
— Eugen *230*.
— J. *279*, 283, 315.
— Johannes *279*.
— O. *279*, 281, 372, 398, 399, 401, 402, 403, *610*.
— u. Parrisius *279*, 372, 398.
— Otfried 275, 420.
— P. *440*, 490.
Muller, W. B. Castle, E. Goode and M. Rose *440*.
— and E. Goode *440*.
— und C. W. Heath *440*.
— and A. Scorpio *440*.
— and J. H. Palbott *440*.
— G. L. *448*, *449*.
— Lindh *440*, 479, 480, 501.
— u. Ungley 506.
Mulzer, J. *441*.
Munck, F. *608*, 622, 623.
Murphy 453, 454, 455, 456, 458, 460, 461, 462, 463, 476, 478, 479, 490, 502, 503, 508, 536, 539, 545.
— u. Brugsch 477.
— W. *426*, *439*, 442.
— W. P. *427*, *440*.
— and H. Brugsch *440*.
— and Fitzhugh *440*, 467.
— R. Monroe, R. Fitz *440*.
— William P. *424*.
Murray, A. 158, 160.
Musser, J. H. and G. R. Hermann *550*, 592.
Myers *423*, 472.
Mylius *279*.

Naegeli, O. *438*, *440*, *444*, 458, 459, 461, 463, 464, 465, 466, 493, 494, 495, 496, 500, 503, 504, 508, 527, 530, 535.
— u. H. U. Gloor *440*, 477.
Nagai, R. *441*.
Naish, A. *452*, 521, 524.
Nakazawa *439*, 537.
Narbeshuber, K. *440*, 476, 533.
Nassau, E. *230*, 243, 247, 256.
Natanson, K. *440*.
Natus *609*, 639.
Nechat, Omer *609*, 617.
Neergard, K. v. *96*, *102*, 109, 111, 113, 114, 131, 145, 151, 165, 168, 169.
— u. K. Wirz *96*, 145, 169.
Neidhardt 470, 480, 501.
— Hans *424*.
— K. *435*, *441*.
— Karl *424*.
Neidthardt, K. u. K. Bannasch *441*, 479.
Neighbours, W. *441*, 508.
Nélaton *3*, 6.
Netousek, M. *441*.
Neubürger *3*, 65.
Neuburger, J. *279*, *441*, 477, 488.
Neuda, P. *441*, 546.
Neukirch *2*, 19, 48.
Neumann *186*, *441*.
— H. *441*, 498.
Nichols, E. *450*, 472.
Niekerk, J. *102*.
Niemand, Friedrich *426*, 478, 514.
Nin-Mei-Sai *608*, 632.
Nittis, S. *441*, 468.
Nobl, P. T. *609*, 648.
Nobel, E. *230*, 256, 263.
Nokes, H. F. *435*.
Nonne *441*, 535.
Nonnenbruch *187*, 205.
Norburg *441*, 535.
Nordmann *279*.
— M. *3*.
— O. *608*, *609*, 647.
— v. 50.
Norpoth, L. *441*, 458.
Nothaas, R. *439*, 495.
— u. J. Mulzer *441*.
Nothmann, U. 190, *441*, 526.
Nothnagel, H. *230*, 232.
— u. Propping 233, 244, 271.
Nothwang *187*.
Nyfeldt, A. *429*.
Nyström 233.

Obadalek, W. *230*, 253, 262, 267.
Oberndorfer *3*, 65, 67.
Ochsner 591.
— Alton and G. R. Hermann *550*.
Oerum *229*, 233, 236, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 265, 267.
Oettingen 109.
Oetzel, W. *433*, 485, 488.
Ogawa, C. *93*, 106.
— J. u. R. Nagai *441*, 470.
Okazaki, Takemasa *430*.
Olin, G. *429*.
Oliva, G. *428*, 490.
Oliver and Wilkinson *441*.
Oliver-Cardarelli 596.
Opitz, G. *445*, 490, 508.
Oppel *609*, 619, 649.
Oppenheimer *187*.
Orban *441*, 480.
Orosz *187*, 215.
Oroyen, J. G. *439*.
Orsos, F. *102*, 168.
Orten 472.
Ortner, N. *550*, 555, 561, 563, 575, 593, 596, 585.
Oselladore, G. e A. Luisada *96*, *102*, 125, 128, 164, 165.
Osler and McCrae *101*.
Ossinowsky 258, 269.
Otto 484, 516, 526.
— H. *441*.
— W. u. L. Heilmeyer *441*.
Oudenal 474.
— A. J. F., W. F. Donath u. H. Mengert-Presser *441*.

Pal, J. *97*, 134, 136, 137, 138, *441*, 455, 507, 545.
Pappenheim, A. *441*, 464, 467.
Parade *3*, 19, 48, 52.
— u. Stepp *3*.
Pardee *3*, 19, 48.
Pari, G. A. *96*, 122.
Parrisius *279*, 281, 372, 391, 398.
— W. *609*, 637, 638, 639, 641.
— u. E. Boeckher *441*.
Parkes, H. *610*.
— W. and W. Weißwange *441*.
Parodi 164.
Paschkis, K. *441*, 459, 482, 483, 484, 485, 488, 490, 519, 529, 533.
— u. M. Diamant *441*, 462, 483, 484, 490.
Pasteur, W. *102*, 163, 164.
Patomba, G. *423*.
Patterson, M. B. and L. Kast *441*, 496.
Patton 532.
— W. O., J. Allerdyce and Th. McKeown *441*.
Pauliczky *437*, 545.
Paulson, M. *438*.
Peabody, F. *431*, *441*, *446*, 463, 464, 465, 466, 526.
Peak, E. M. and W. Neighbours *441*, 508.
Peasants 63.
Pecorella, G. *428*, 501.
Pegoraro, C. *103*, 158.
Peller, S. 597.
— u. M. Schur *550*.
Penati, G. *428*, 505.
Pentschew *441*, 535.
Pepere, A. *100*, 153, 160, 169.
Pepper, O. H. *441*, 459.
Perrier u. Saloz *102*, 163.
Perrin 545.
— W. S. and E. C. Lindsay *231*, 246, 251, 267.
Persons, E. L. *430*, 441, 467.
— and F. Greene *441*.
Pesci *99*, 148.
Peschkowsky u. Ucko 500.
Peter *279*, 289, 356.
Péteri *220*.
Peters *442*, 497.
Petersen, R., H. Field jun. and H. S. Morgan *442*.
Peterson, W. H. *429*, 476.
Petow, H. *102*, *103*, 162, 176.
Petresco *436*.
Pfaundler-Schloßmann *187*.
Pfeifer *279*, 286, 347.
Pfuhl 564.
Philipps, B. J. *435*.
Phleps, E. *231*, 248, 264.
— u. Bliss 247.
Picard, H. *550*, 568.
Pick 134, 136, 137, 139.
— E. P. *96*, *97*.
— F. *550*.
Pijper, A. *442*, 467.
Pilz, C. *231*, 244, 245, 246, 247, 252.
Pipping 265.
Pirquet, C. *231*, 249.
Piso-Borme *93*, 104.
Plaut *279*.
Pleasants, J. H. *2*, *3*, 65.
Plenck, H. *93*, *96*, 113.
Plenz, P. G. *231*, 252.
Plimmer 269.
Poeck *220*.
Pogorschelsky, H. *186*, 191, *231*.
Pohl 248, 249, 254, *279*.
— J. *609*.
— W. *231*.
Polera, U. *435*, *442*.
Pollak, L. *95*, *97*, 109, 117.
Pollitzer, H. *550*, 561, 568, 592, 596.
Ponder u. Miller 467.
— E. and Millar *442*.
Ponfick *279*.
Ponticaccia, L. u. D. Campanacci *442*, 482.
Poole, A. K. and L. C. Foster *442*, 513.
Porcelli-Titone, F. *97*, 137.

Porges *429*, 544.
— O. *442*.
Porter 454.
— W. B. and H. Irving *442*, 459, 462.
— and J. E. Rucker *442*.
Possa 129.
Potoschnig, G. *231*.
Potpetschnigg 249.
Pottenger, F. M. *98*, 137.
Power d'Arcy *231*.
— u. Knagg 249.
Powers u. Murphy 478.
— J. H., W. Murphy and K. Humphreys *442*.
Preidt, S. H. *428*.
Prenaut *279*, 306.
Prevost *96*, 126.
— J. L. u. J. Saloz *98*, 136.
Prices-Jones, C. *442*, 467.
Priestley 258.
Prinke *221*.
— u. Strieck *188*.
Proescher u. Diller 265.
Propping *231*, 232, 233, 244, 271.
Puccinelli, E. *442*, 470.
Pucher, G. W. *220*, *221*.
Pulfer, H. *442*.
Pulfrich 455.

Quednau, W. *98*, 141, 166.

Raabe 265.
Rabaud 265.
Rafinesque 232.
Ralli, C. P. *442*, 545.
Ramsdell, R. L. and W. Magness *442*, 525.
Ranke, O. *93*, *96*, 113.
Ransom, F. *97*.
Rastand, O. *610*.
Ratschow *3*, 50, 51.
Rauber-Kopsch *279*, 301, 306.
Raubitschek, H. *231*, 265.
Rausch, Z. *442*, 473.
Ravine *2*, 82, 83.
Raynaud *609*, 629, 649.
Reckzeh *442*, 505.
Regan, J. C. *102*, 163.
Regniers, P. *95*, 128.
Rehn *3*, 21, *231*, 236, 565, 567, 568, 572, 573, 574, 579, 585.
— E. *550*.
— L. *550*.
Reichardt *3*, 71, 88.
Reiche, A. *187*, 203, *231*, 242.
Reinmann *435*, 454, 495, 496, 510, 515, 521, 530, 538, 445.
— u. Weiner 508.
— F. *442*, *444*, *446*.
— u. F. Fritsch *442*, 515, 521, 522.
— F. Salus u. R. Weil *442*.
Reinmann, F. Sinck u. F. Fritsch 442, 457, 528, 541, 542.
— u. R. Weil *442*, 518.
Reiners u. Rüdel 496.
— C. *448*.
Rein 43.
Reinberg, S. A. *96*, *102*, 131, 132, 153, 181, 182, *900*.
Reinhardt, E. *103*, 111, 116, 123, 127, 129, 138, 164.
Reis, van der *442*, 495.
Reisseisen, F. D. *94*, 115.
Reiter, H. *442*, 498.
— N. *434*.
Remie, Th. A. C. *442*.
René *607*.
Rennie, P. A. C. *435*.
Renshaw, A. *442*, 511.
Retzius *279*, 330.
Retzlaff *425*, 483.
Reubold 6.
Russ v. *220*, 221, 222, 224.
Reuter u. Schmitt *187*, 204, 206.
Reyher 243, 249, 256, 257, 261, 270, 274.
— P. *231*.
— E. Walkhoff u. O. Walkhoff *231*, 265.
Reynaud, C. *100*, 182, 183.
Reznikoff, P. *443*, 455.
Rhoads 506, 524.
— u. Miller 525.
— C. O. *426*.
— C. P. *439*.
— and W. B. Castle *443*, 476.
— and D. K. Miller *443*.
Ribbert *3*, 7, 8, *279*, 418.
Rich, M. L. *439*, 512, 516, 532.
Richards and Plant *279*.
Richardson, W. *438*, 507.
Richter, O. *435*, *439*, 454, 458, 471, 476, 478, 504, 512, 513, 527.
— A. C. Ioy and M. S. Kim *443*.
— u. Kim 454.
— S. Maurer and M. Eyl *443*.
— and A. F. Meyer *443*.
— A. Meyer and A. C. Ioy *443*.
— A. Meyer and H. Legere *443*.
Ricker 111, *280*, 359, 363, 376, 399, 400, 414.
Riddle, M. C. *443*, 459, 461, 462, 465, 518, 545.
— and C. C. Sturgis *443*, 457, 459, 461.
Riecker, H. *443*, 470.
— and M. E. Winters *443*, 473.
Riedel 108, *231*, 232, 233, 247, 252.
Rieder *550*, *608*, *609*, 640.
Riedinger *3*, 5, 6, 9, 12, 21, 24, 28, 46, 62, 69, 77, 86, 87.
Riegel, F. *3*, 63, 74, *96*, 567.
Riehl *550*.
Riesmann 247.
Rietschel *185*, *187*, *188*, 190, 196, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 207, 209, 210, 212, 213, 214, 215, 217.
— u. Beck *188*, 214.
— Prinke u. Strieck *188*, *221*.
— u. Strieck *188*, 209.
Rihl 567.
Rilliel 243.
Rilliez 248.
Rimbaud *3*, 63, 65, 73, 77, 86.
Rindfleisch, E. *94*, *100*, 104, 152, 155.
Rinehart *438*, 530.
Rioch, J. and F. S. Robscheit-Robbins *443*.
Risak, E. *443*, 532.
Rising, B. M. *432*.
Ritter *276*, 288, 359.
Rittmann, R. *98*, 137.
Rity 496.
Riyti, E. *443*.
Roberts, R. J. *549*.
Robscheit-Robbins *443*, *447*, *450*, *451*, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 487.
— u. Hooper 469.
Roemheld *3*, 79.
Röpke 619, 624.
— u. Ceelen *607*, *608*, *609*, *610*.
Rösler 589.
Roesler 599.
Roger *96*, 126, 129.
Rogers, L. and E. W. Corke *443*.
Roholm, Kay *437*.
Romberg, E. v. *550*, 555, 567, 595.
Rominger *186*, *188*, 534.
— E. u. C. Bomskov *443*, 534.
— U. Meyer and C. Bomskov *443*.
Romiti *94*.
Roncato, A. *96*, 118.
Root *608*, 625.
Rose, M. *440*, 501.
Rosenbach 252.
Rosenbaum *186*, *188*, 209, 211 216, 217.
— u. Leichtentritt *185*.
Rosenberg, W. *443*, 488.
Rosenblath *280*, 392.
Rosenow, G. *443*, 477, 506, 511.
Rosenstern 190, *231*, 249.
Rosenthal 190.

Rosenthal, F. L., Wisliki u. L. Kollik *443*.
Rossel, G. *102*, 183.
Rost, H. F. *443*.
Rothberger *2*, *3*, 8, 19, 46, 47, 48, 52, 53.
— u. Scherf *3*.
Rott *221*.
Rous *425*, 483, 484.
— Brown and McMaster *443*, 489.
— and McMaster *443*.
Rousslacroix, M. A. *550*, 568, 582, 583, 593, 594.
Roux, E. *443*, 499.
Rowlands, R. J. and L. Simpson *443*, 513.
Roy 109. 122.
— u. Brown 122.
— C. S. and Graham-Brown *96*.
Royer *443*, 484.
Rucker, J. E. *442*.
Ruckert 418.
Rudder de *188*, 199, 200, 207.
— B. de *231*, 250, 254, 258, 271.
Rüdel, C. *448*, 496.
Rühl *3*.
Ruff *231*, 233, 250, 252, 262, 267, 273.
Ruffin and Smith *443*, 525.
Ruge 546.
— Becker u. Karsten *444*.
Rumpf, Th. *4*, 5, 7, 8, 9, 58, 62.
— u. Selbach *4*, 68, 69, 74, 77, 89.
Runeberg *444*, 493.
Rusca, Fr. *4*.
Rusznyak u. v. Engel *444*, 482, 492.
— St. *231*.
Ruysch, Frederic 283, 305.
Rydigier *231*, 252.

Sachs 245, *422*, 485.
Sahli *550*.
Salge *4*, 52.
Salles *607*.
Salomon *439*.
— H. *444*.
Saloz, J. *98*, *102*, 136, 163.
Salter, W. *426*, 460, 461, 539.
Saltzman, S. *444*, 476, 498, 500, 508.
Salus, F. *442*, 535, 536.
— u. F. Reimann *444*, 538.
— u. F. Sinek *444*.
Samek, F. *100*, 153.
Samelson 190.
Samicandro, Guiseppe *609*, 631.
Samojloff *4*, 19, 48.
Samuels 620, 636.
— Saul S. *609*.
Sauchez-Rodriguez J. *426*, 524.
Sandmann, G. *96*, 108.
Sante, L. R. *102*, 163.
Santenoise, Le Grand u. Vidacovich 133.
Sargant, W. *444*.
— and W. Harris *444*, 535.
Sargent, Fl. *426*, 539.
Satke, O. *550*, 588.
Sauerbruch, F. *550*, 552, 555, 564, 565, 575, 576, 577, 578, 580, 582, 589, 594.
Savas, N. *444*.
Scagliosi *280*, 311.
Scimone, I. *96*, *99*, 129, 151.
Scorpio, A. *440*.
Scott *102*, 163.
Sebba, M. *445*, 546.
Sebrell *450*, 525.
Seeligmüller 248.
Seishiro *608*, 632.
Seitz *221*.
Selander, G. *101*, 162, 181.
Selbach *4*, 5, 7, 8, 9, 58, 62, 68, 69, 74, 77, 89.
Selig, A. *98*, 143.
Sellei u. Bettmann *445*, 546.
Senator 6.
Serebrijski, I. *232*, 265.
Sergent, E. *102*, 182.
Serio, F. *445*, 505.
Seyderhelm, R. *434*, *445*, *447*, 476, 495, 496, 499, 536.
— W. Lehmann, P. Wichels *445*.
— u. G. Opitz *445*, 490, 508.
— u. H. Tamman *445*, 483, 506.
Seyfarth, C. *445*, 458, 459, 463, 468, 479, 492.
— u. R. Jürgens *445*.
Sharp 454, 510, 512, 513.
— E. A. *446*.
— R. M. McKean and E. C. von der Heide *446*.
— and E. M. Schleicher *446*.
Sheaff 546.
Sheard *446*.
Sheard u. Peabody 463.
Sherff, H. M. *430*.
Sherif 266.
— Sayed u. H. Baum *228*, *231*, 266, 274.
Sherman u. Felson 512, 516,
— D. H., G. W. Pucher and H. Lohnes *221*.
— J. E. *439*.
— W. C. *429*.
Shimazono, I. *232*, 258, 260, 265.
Shimizu *436*, 528.
Shuemaker, H. B. and L. B. Edwards *446*, 498.
— H. S. *452*, 468.
Sick 531.
Sidney, Burwell u. W. D. Strayton 580, 581.
Siebeck v. *102*, 166, 172.
Siebner, M. *609*, 613.
Sieper *102*, 183.
Sighicelli *99*, 143.
Silbermann, M. *446*.
Silbert, Samuel *608*, 615, 617, 646.
— and MacFriedlaender *609*, 617.
— A. L. Kornzweig and Mac Friedlaender *609*, 615.
Sileck 248.
Silvestri *102*, 174.
Simmonds 506.
— N., J. E. Becker and E. V. McCollum *446*.
Simola *423*, 499, 536.
Simpson 513.
— C. K. *446*.
— L. *443*.
Sinclair 474.
— R. D. *431*.
Sinek, F. *422*, *442*, *444*, *446*, 457, 528, 541, 542.
— u. Fritsch 515.
— u. F. Reimann *446*, 495, 496.
— u. Weil 510.
Singer, K. *430*, *446*, 455, 457, 458, 470, 481, 483, 484, 485, 486, 487, 490, 491, 492, 496, 498, 499, 510, 512, 513, 516, 518, 519, 521, 527, 529, 530, 532, 533, 538.
Singer, K. u. L. Wechsler *446*, 529.
Singleton, J. M. *432*.
Sion, V. *227*.
Skoda 164.
Skramlik, v. *94*, *95*, *96*.
Slater, J. K. *431*, 537.
Slauck *446*, 546.
Smith *2*, *4*, 48, 54, 246, *443*, *448*, 468, 476, 524, 525.
— E. 564.
— K. S. and L. E. H. Whitby *446*.
Smith, M. *435*.
Smithburn and Zerfas *446*, 536.
Smithwick, R. H. *609*, 647, 648.
Snapper 511.
— J. and J. O. G. Dupreez *446*, 476, 511.
Sobotta 301.
Sochaczewsky 192.

Sollmann, T. *98*, 109, 243.
Sommer *221*, 222, *276*.
Sonnenfeld *446*, 483.
Sors et A. Clermont *102*, 183.
Souile *436*.
Southard *98*, 148.
Spalteholz *280*, 281, 283, 286, 289.
Speckmann 50.
Spengler, G. *435*, *446*, 466, 468, 502, 531, 533.
Sperry, W. M. *451*, 471.
— C. A. Elden, Robscheit-Robbins and G. H. Whipple *447*.
Spiegler *188*.
Spies 425.
— T. D *447*.
Spiethoff, B. *447*, 546.
Spriggs *422*.
Sunder-Plassmann, P. *94*, *102*, 108, 126.
Supino, L. *100*, *102*, 153, 182.
— u. Luisada 181.
Sure 269, 506, 524, 525.
— B., Kik and Smith *448*.
— and D. J. Walker *448*.
Susanna, V. *448*, 492.
Sutton *277*, 378.
Suzman, M. M. *448*, *449*, 506, 536, 538.
— G. L. Muller, C. C. Ungley *448*.
— u. C. C. Ungley 454, 535.
Syllaba *448*, 488.
Szily, A. v. *228*, 261.
Szymonowicz *280*.
Schadnek 506.
Schäfer 222, *280*.
Schaeffer *188*, 200, 201, 202, 213.
Schapiro, H. *444*, 499.
Schaps 189.
Schauman 493, 499, 500, 508.
— -Saltzman *423*, *428*, *437*, *444*, *448*.
— -Salzman *448*.
— u. Tallquvist 499.
Schlechter, A. *444*, 455.
Scheerer 372.
— u. Ernst *280*.
Scheffer *435*, 486.
Scheidel 513.
Scheidl *444*.
Schenk, P. *98*, 140.
Scherer, E. *444*, 476.
Scherf *3*, *4*, 15, 46, 52, 81.
Scheube, B. *231*, 258, 259.
Schiassi, F. *102*, 163.
Schick 219, *221*.
— u. Karelitz 219.
— B. *187*, *188*.
— u. R. Wagner *231*, 265.
Schierbeck 166.
Schiff 208, 216, 217, 218, *439*, 478, 490, 501, 505, 512, 516, 532.
— Eliasberg u. Bayer *188*.
— u. Kochmann *188*.
— A. *231*, 258.
— E. u. N. Joffe *444*.
— L. *422*.
Schilf, E. *97*.
Schilling, V. 421, *444*, 455, 468, 477, 497, 507, 536.
Schirl, A. *444*, 470.
Schleicher, E. M. *446*.
Schlesinger 262, *550*, 646.
— A. *444*.
— Annemarie 476, 529.
— H. *231*.
— Herm. *609*.
— W. *444*, 468.
Schlomka *4*, 11, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 34, 37, 48.
— u. Hinrichs *4*.
— u. Schmitz *4*.
Schlüter, R. *4*, 5, 58.
Schlumm, F. *444*, *609*, 618.
Schmaus-Herxheimer *280*.
Schmehle *280*, 420.
Schmid *187*.
Schmidt 48, 49, 546.
— C. F. *96*, 137.
— H. *448*.
— M. B. *444*, 474.
— O. *4*.
— P. *444*.
Schmiedeberg, Helga 219.
Schmieden, V. *550*, *551*, 555, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 579, 581, 582, 583, 584, 585, 587, 593, 594, 595, 597, 598, 599, 604.
— u. H. Fischer *550*, 555, 567, 568, 569, 571, 572, 574, 575, 576, 579, 581, 582, 583, 584, 593, 594, 595, 597, 598, 599, 604.
Schmilinski 532.
Schmincke *4*, 63, 66, 67, 74, 77.
— u. Flury *444*, 499.
Schminke 420.
Schmitt *187*, 197, 203, 204, 206, 210, 214.
— u. Reutter 203.
— u. Zoepfel *188*, 206.
— W. *188*.
Schmitz *4*, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30.
Schneider, P. *231*, 266.
Schnirer *444*, 546.
Schnitzler, J. *550*, 580, 601.
— -Feher 594.
Schöne *4*, 79.
Schönfeld *188*, 204.
Schönthal *185*, 206.
— L. *186*.
Schottmüller *445*, 476, 482, 490, 495, 507.
Schoul 545.
Schrader 12.
Schramm, H. *231*, 264.
Schreus u. Carrié *445*, 492, 493.
Schriever, H. *96*, 119.
Schriyver *445*, 483.
Schroeder, E. *445*, 498.
Schüle *280*.
— H. 372.
Schüller, J. *609*, 641, 642, 643.
Schürmeyer *277*.
Schuetze, A. *102*, 166, 171, 172.
Schulten, H. *445*, 466, 467, 468, 477, 482, 490, 491, 508, 531, 536.
— u. B. Malamos *445*, 468.
Schultz *99*.
Schultze *4*, 60, 61, *447*, 472, 478.
— K. W. *445*.
Schultzer, P. *445*, 458.
Schulz 148.
Schulze 5, 58, *94*, 104.
Schumlansky *280*, 283, 305, 329.
— u. Henle 293.
Schumm *445*, 477, 490.
Schur, M. *445*, 532, *549*, *550*, 582.
— u. A. Winkelbauer *550*.
Schwartz *280*, 392.
Schwartzmann 649.
Schwartzmann, I. S. *609*, 647.
— M. S. *609*, 647.
Schwarz 474, 541.
— E. *445*.
— Emil 466.
— L. *445*.
Schwarzkopf, Arthur *609*, 647.
Schweigger-Seidel *280*, 287, 289, 301, 308, 330.
Stadelmann *447*, 483.
Staehelin, R. u. A. Schuetze *102*, 166, 171, 172.
Staeubli, C. *102*, 172.
Stage *232*, 252.
Stahnke *609*, 648.
Stanley, D. *423*.
Stapf, A. *607*, *609*, 620.
Stare 472.
— F. J. u. C. E. Elvehjem *447*.
Starkenstein, E. *447*, 473, 474.
Starr *447*.
Steenbock, H. *429*, 432, *449*, 472.
Steenhoudt, J. *436*.
Stefan, R. *447*.

Stefani u. Sighicelli *99*, 143.
Stefko *280*, 308.
Stein *280*, 301, 313, 314, 315, 317, 329, 349.
Steinach *280*, 327, 354.
Steinberg, B. *100*, *102*.
Steinberger 158.
Steinitz 492, 545.
— E. *430*.
— H. *447*.
Stephan 507, 533.
Stepp *3*, *4*, 48, 79, 501.
— u. Kühnau *447*, 524.
— W. *232*, 270, *434*.
Stern *2*, *3*, *4*, 5, 7, 8, 21, 28, 58, 59, 63, 65, 66, 75.
— E. *435*.
— K. G. *447*.
Sternberg *96*, 113.
— Carl 235.
— K. *609*, 613, 619.
Stetson, R. P. *439*, 460, 462.
Steudener *280*, 330.
Stevenson 480, 505.
— E. M. K. *427*.
Steward *428*.
Stewart, Chester A. *220*, 223.
Stheemann *232*, 265.
Stieffel 48.
Stieger, G. *434*, *447*, 457, 507, 510, 511.
Stiehm, R. H. *439*, 510, 514.
Stockhausen, V. *447*.
Stockton *98*, 148.
Stöhr *280*, 301, 306, 314.
— Ph. jr. *103*.
Stöltzner *447*, 472.
Stoelzner, W. *232*, 249.
Störk *280*, 318.
Stolte 212, 257, 265, 269.
Storm van Leeuwen 167.
— W., I. Niekerk u. G. A. Weitz *102*.
Storti, E. *447*, 500.
Strambio 261, 265.
Strandell 531.
— and Birger *447*.
— u. E. Hammer *447*.
Strandell-Birger 526.
— und Hammer 477.
Stranzky, E. u. O. Weber *232*, 258.
Straub *221*.
Strauch, C. *232*, 236.
Strauß *3*, 89, *426*, 509, 510.
— u. Heath 530.
— M. B. *433*, *447*.
— and Castle *447*, 512, 520, 524, 527.
— F. H. Luskey and W. B. Castle *447*.
— and W. J. McDonald *447*.
Straytou, W. D. *549*, 580, 581.
Strieck *188*, 204, 209, 210, *221*.
— u. Rietschel 209.
Strisower *447*, 470.
Strohe *280*.
Strümpell 555.
Stub, O. *432*, 454.
Stuckenberg 265.
Sturgis, C. C. *431*, *435*, *443*, 456, 457, 459, 461, 511, 542.
— and R. Isaacs *447*, *448*, 454, 510, 512.
— und Smith 476.
Sturr 536.
Stursberg *4*, 57.

Takino *103*, 108.
Talbot *185*.
Talbott, J. H. *440*.
Tallquist *429*.
Tallquvist *448*, 499.
Taumann, H. *445*, 483, 506.
Tandler 294, *551*, 553, 554, 567.
Tannenberg 50, 376.
— u. Fischer-Wasels *280*.
— J. *4*.
Tanner 265.
Taracca, L. *551*, 582.
Taylor 456.
— F. H. L. *426*.
— G. B. *451*.
Tedeschi, C. *99*, *100*, *102*, 153, 156, 160, 166, 169.
Telegina, E. *435*, 468.
Telemann *96*, 116.
Tempka *448*, 465.
— u. Braun *448*, 464, 466, 468, 501, 502, 505, 526.
Tereg *280*, 307, 336.
Terwen *437*, *448*, 483, 484, 489.
Testut *280*.
Thaddea *448*, 459.
Thebaut 515, 521.
Thiel 143, 166, 177.
— K. *96*, *102*.
— u. W. Quednau *98*, 141.
Thiem *4*, 5, 58.
Thiemich 190, *232*, 243, 244, 247, 249.
Thivolle, L. *430*, 455, 480, 505.
Thoma *280*.
— R. 358, 361, 363.
Thomson *99*, 151.
Thorel 52.
Thorspecken, O. *232*, 246.
Tichmeneff *100*, 158.
Tiemann *448*.
Tigerstedt *551*.
Tillgren *448*, 536.
Ting, G. *97*, 134, 135, 136, 137, 138.
Tiulpin 190.
Tobler *188*, 193, 268.
— W. *232*.
Tönnis 496.
— W. u. A. Brusis *448*.
— H. Horster, C. Reimers u. C. Rüdel *448*.
— u. H. Schmidt *448*.
Toepplitz 252.
Toldt *280*, 306, 308, 330, 341.
— u. Külz 295.
Tonellé 243.
Tonnelé 267.
Torrey *434*, 495.
— J. C. *435*.
— and M. C. Kahn *448*, 496.
Tournade, A. et M. Chabrol *99*, 151.
Townsend *426*, 509, 514.
— u. Heath 514.
Toynbee 361.
— u. Donnell 280, 300.
Trachtenberg *448*, 458, 459.
Tramonti, E. *428*, 511.
Traube *103*, 164.
Traut *280*, 318.
Trenck van der 495.
Trendelenburg, P. *98*, 135, 136, 137.
Tribe *246*.
Triger *437*.
Trimmer R. W. *430*, 546.
Trömner, E. *441*, *448*, 535.
Trousseau 243, 267.
Tsuji, K. *98*, *99*, *100*, *102*, 137, 147, 148, 158, 159, 180.
Tscherkess, L. A. *448*.
— u. G. Goldstein *448*, 495, 512.
Tuchfeldt, F. *448*, 532.
Tuczek, F. *608*, *610*.
Türck *551*.
Türk *280*, *448*, 482.
Tugendreich 189.
Turner *232*, 236.
— R. H. *448*.
Tuschinsky, M. D. u. B. N. Kotlarenko *448*.

Ucko, H. *449*, 460, 499, 500, 501.
Uhlenbruck 606.
Ulrichs, H. *426*, 539.
Umber 189.
Underhill 472.
— O. L. u. Ung age *449*.
Unger 261.
Ungley, C. C. *448*, *449*, 454, 506, 508, 510, 513, 514, 523, 535, 538.
— M. Suzman *449*, 536, 538.
Unverricht *449*, 507.
Urbach *4*, 8, 21, 31, 57, 84.
— u. Blöch 493.

Vandendorpe, F. *93.*
Vannucci *94*, 129.
Varadi, S. *435*, *449*, 488, 525.
Varga, L. v. *449*, 498.
Vasile, B. *449*, 478.
Vaughan 479, 544.
— u. Lindh Muller 480.
— J. *449.*
— and D. Hunter 449, 523.
— G. R. Minot *449.*
— and G. L. Muller *449.*
— and L. Zetzel *449.*
— M. *424.*
Vavela, B., J. Duomarco et J. Vilar *449.*
Vedder, A. *438*, *449*, *450*, 453, 495, 496, 497, 498, 500, 506.
Veer, J. B. van der *451*, 512.
Veil, H. W. *188.*
Velden van den 190.
Velo, C. A. *449.*
Verdier 264.
Verheyen *280.*
Verzár, F. *96*, *98*, 125, 126, *188*, *430*, 498.
Vesa, A. *449*, 498.
Vesalius *280.*
Vidacovich 133.
Viele, Anne *607.*
Vilar, J. *449.*
Villaret *449*, 545.
Vimtrup *280.*
— u. v. Möllendorf 309.
Viola, G. *96*, *102*, 123, 162, 163, 164, 182, 183.
Virchow 139, *280*, 287, 289, 296, 298, 301, 303, 307, 311, 313, 314, 320, 330, 335, 336, 339, 340, 341.
— u. Engelmann 139.
Vogt, E. *232*, 260.
Vole, L. *450.*
Volhard *276*, *280*, 363, 372, 384, 388, 394, 401, *551*, 553, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 574, 579, 581, 582, 583, 584, 592, 593, 594, 595, 598.
— u. Schmieden *551.*
Vollmer, H. u. J. Serebrijski *232*, 265.
Volterra, M. *94*, 106.

Wachstum, M. *449*, 495.
Wada *100*, 147.
Waddel, J. *432*, 472.
— H. Steenbock, C. H. Elvehjem and A. B. Hart *449.*
— — and E. B. Hart *449.*
Wagenfeld, E. *428*, 439, 503, 504.
Wagner 265.
— R. *231.*
— -Jauregg, Th. *432*, 506.
Wahlberg, J. *449.*
Wahncau, E. *424*, 545.
Waitz, R. *438.*
Walden, G. B. *451.*
— and G. A. H. Clowes *450*, 454, 521.
Walinski *188*, 214, 215.
Walker 268, 506.
— D. J. *448.*
— J. A. *97.*
Walkhoff, E. u. O. Walkhoff *231.*
— O. *231*, 265.
Waller u. Prevost *96*, 126.
Wallgren 263.
Walton, A. J. *232*, 263, 266.
Warrington 243.
Wassermann, S. *102*, 147, 175, 178, 179.
Watkins 479.
— u. Johnson 454, 462.
— Charles H. *424.*
— C. H., R. Johnson and H. Berglund *450.*
Watson, C. J. *450*, 488, 490.
Weare u. Murphy 539.
Weare, J. *426.*
Weber 258.
— E. *96*, *98*, 122, 134, 136, 148.
— F., H. Parkes, P. Rastand and Lutterotti *610.*
— O. *232.*
Webster, D. R. and J. C. Armour *450.*
Wechselmann 190.
Wechsler, L. *424*, *446*, 529.
Weil 204, 510, 518.
— E. *186.*
— R. *442.*
Weiland 190.
Weinberg *450*, 508.
— M. u. J. Alexa *450*, 495.
Weiner *435*, 508.
Weingaertner, M. *96*, 115, 116.
Weinlechner *232*, 252.
Weiß *277*, 641.
— B. u. O. Müller *610.*
— M. *450*, 484.
— N. *232*, 240, 245.
— S. *232*, 245, 246, 248.
Weißwange, W. *425*, *441*, 508.
Weitz *281.*
— G. A. *102.*
Wenckebach 17, 57, 79, 80, *551*, 552, 555, 558, 559, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 572, 575, 576, 596, 597, 582, 584, 585.
— u. Winterberg *4*, *551.*
Wendt, H. *450*, 477.
Wermer, P. *450*, 459.
Wesselow, O., L. Vole and J. Bamforth *450.*
West, R. *427*, *450.*
— and H. D. Dakin *450.*
— and M. Howe *450*, 480, 505, 541.
— and E. Nichols *450*, 472.
Wester *450*, 497.
Westermark, N. *101*, 162, 181.
Westhäuser, R. *433.*
Westphal *281.*
— u. Herrmann *281.*
Wheeler and Sebrell *450.*
Whipple, G. H. *447*, *450*, 469, 471, 478, 483, 484, 489, 503, 504.
— C. A. Elden and W. M. Sperry *451.*
— and F. S. Robscheit-Robbins *450*, *451*, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 487.
— G. B. Taylor, E. J. Manwell *451.*
— G. B. Walden *451.*
White, P. D. *551.*
Whitby u. Smith 468.
— L. E. H. *446*, *451.*
Wichels, P. *425*, *445*, 496.
— u. I. Höfer *451*, 463, 479.
Wirhmann, I. V. *232*, 246, 248, 264.
Wickoff, Harry A. *424.*
Widemann 554.
Widerhofer 252.
Wiesbader 50.
Wilbur and Addis *451*, 484.
Wilcox *451*, 531.
Wilkinson 455, 508, 510, 511, 512, 514, 516, 527, 532, 544.
— J. F. *436*, *441*, *451.*
— and W. Brockbank *451*, 508.
— and Klein *451*, 511, 512, 514, 515, 541, 542, 543.
Will, G. *433*, 484.
Williams, H. A. and J. B. van der Veer *451*, 512.
Williamson 474.
— C. S. and H. N. Ets *452.*
Wills, L. *452*, 523.
— and H. S. Bilimoria *452*, 523.
— and M. M. Mehta *452.*
— and A. Naish *452*, 521, 524.
— Lucy 480.
Wilms, M. *232*, 244.
Wilson *187*, 199.
Wimberger, H. *232*, 256, 258, 260, 268.
Winiwarter *610*, 613.
Winkelbauer 580, 589, 601, 605.

Winkelbauer, A. 571, 594.
— u. M. Schur 582.
Winslow *281*, 293.
Winterberg *4*, 46, 57, 80, *551*.
Winternitz 52.
— u. Salge *4*.
Winters, M. E. *443*, 473.
Wintrobe, M. M. *424*, 467, 510.
— and R. T. Beebe *452*, 530.
— and H. S. Shuemaker *452*, 468.
Wirz, K. *96*, 111, 145.
Wislicki *443*.
Wittkower, E. *102*, 176.
— u. H. Petow *102*, *103*, 162, 176.
Wittmann, J. *232*, 243, 258, 260, 263, 269.
Witts, J. *425*, 508, 510, 530.
Witts, L. J. *432*, *452*.
Wohlgemut 252.
Wohlwill *452*.
Wolf, H. J. *433*.
Wolff 536.
— V. *452*.
Wollin, H. *232*, 244, 247, 267.
Wortmann, W. *232*, 265, 267.
Wyckhoff 457.
Wyckoff 476.

Yamagiva, K. *232*, 258, 259, 265.
Yang, S.S. *435*, *436*, 471, 472, 524.
Ylppö 218.
Young, R. H. *94*, 125.

Zadek, J. *452*, 465, 466, 482, 490, 496, 526.
Zagari, G. 92, *96*, 126.
Zannini *4*, 63.
Zappert 258.
Zawarykin *279*, 329.
Zerfas, L. G. *430*, *433*, *446*, *452*, 462, 490, 507, 514, 516, 521, 536.
Zetzel, L. *449*, 479.
Ziegler *281*, 358, 371, 395.
Zimmermann *281*.
Zink 501.
— Clark u. Evans *452*.
Zmudsinski *221*. 222.
Zoege v. Manteuffel *608*, 613.
Zoepfel *188*, 206.
— u. Schmitt 203.
Zondek *281*.
Zumstein *281*.
Zuntz *188*.

Sachverzeichnis.

Abrodil zur Arteriographie 642.
Accretio cordis 550, 553, 573.
Acetylcholin:
— Anwendung bei Extremitätenbrand 646.
— Dyspnoe nach 145.
— Wirkung auf die Vagusendigungen 136.
Achylia gastrica:
— Anämie, perniziöse und 507, 526; Castlescher Versuch 509.
Adams-Stokesscher Symptomenkomplex 62.
Addisin 516; Anwendung bei perniziöser Anämie 516.
Aderlaß:
— Anwendung bei Commotio cordis 79.
Adhäsionen, circumscripte zwischen Herzbeutel und Diaphragma 575.
Adrenalin:
— Wirkung auf die Atmung 140; auf die Sympathicusendigungen 136, 137.
Adrenalininjektion, intrakardiale bei Commotio cordis 80.
Äther:
— elektrographische Versuche 138.
— Wirkung auf den Vagus 137.
Äthernarkose, rectale: Bronchopneumonien, postoperative und 165.
Agalaktosurie 529.
— enterogene 529.
Agranulocytose:
— Lebertherapie bei 546.
Altersgangrän 614, 622.
Amputation:
— Arteriographie s. d.
Amylnitrit:
— Anwendung 646.
Anaemia perniciosa:
— Achylia gastrica und 507; Castlescher Versuch 509.
— Atmung der roten Blutkörperchen bei 427.
— Bakterienflora des Intestinaltraktes für die Pathogenese der 495.
Anaemia perniciosa:
— biologischer Versuch von Morawitz 503.
— Blutumsatz bei 489.
— Darmstrikturen und 496.
— Eiertherapie 455.
— Erythrocytenstruktur s. d.
— Galaktoseprobe bei 529.
— gibt es eine unmittelbar toxisch bedingte? 502.
— Hämatinämie als Symptom der 490.
— Intoxikationstheorie 439.
— intraossale Injektionen 458.
— Knochenmarksblockierung bei 460; Reticulocytenkrise 460.
— „leberrefraktäre" 475.
— Magenresektion und 513.
— Magentherapie bei 510.
— Sauerstoffzehrung des Blutes nach Leberdiät 491.
— Splenektomie bei 533.
— Spontanremissionen bei 463, 466.
— Zentralnervensystem und 534.
Anaemia perniciosa der Pferde und der Ratten 497.
Anämie:
— Symptom bei Erkrankungen des Verdauungstraktes 528.
Anämiefraktion, sekundäre der Leber 471, 478.
Anämien:
— agastrische 531.
— Formenkreise 460.
— hypochrome: Therapie 478.
— makrocytäre bei Magencarcinom 531.
— megalocytäre bei multiplen Dünndarmstenosen, Lebertherapie bei 476.
— Nierenfunktion bei 544.
— sekundäre „ferrosensible" 474.
Angina pectoris:
— traumatica 7, 34, 61, 66, 75.
Antiperniciosaprinzip:
— Applikationsarten 455.
— Blutbild, morphologisches unter der Einwirkung des 466.
— Chemie des 538.
Antiperniciosaprinzip:
— Depotwirkung des 458.
— Einheitlichkeit des 455.
— Eisenstoffwechsel und 471, 473.
— Entstehungsmechanismus des: experimentelle Grundlagen der Lehre vom, und ihre Bedeutung für die Pathogenese der perniziösen Anämien 507.
— identisch mit einem der schon bekannten Vitamine oder Hormone? 506.
— Kupferstoffwechsel und 471.
— Nervensystem und 534.
— Perniciosatoxin und 493.
— Physiologie und Pathologie 421.
— Reticulocytenkrise, tierexperimentelle als Testobjekt für das 479.
— Schlußbetrachtung 546.
— Volleber und:
— — Unterschiede in der Wirkung bei den experimentellen Ernährungsanämien 469, 481, 487.
— — Wirkung auf den normalen Farbstoffumsatz 487.
— Vorkommen in tierischen Organen 453.
— wirkt es beim Aufbau des Erythrocytenstromas oder bei der Hämoglobinsynthese mit? 504.
— Wirkung auf das Knochenmark 463.
— Wirkungsmechanismus des: experimentelle Grundlagen der Theorien 469; Erythropoese-Reiztheorie 469; Erythrolyse-Hemmungstheorie 482; Antitoxintheorie 493; Substitutionstheorie 503.
— Ziegenmilchanämie, experimentelle der Ratte als Test für das 534.
Antitoxintheorie über den Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips 493.

Antoniterbrand 628.
Anussphincteren:
— Tetanie der 242.
Appendektomie:
— Embolie der Arteria femoralis nach 613.
Argentaffine Zellen des Magen-Darmtraktes und perniziöse Anämie 517.
Arrhythmien, respiratorische 160.
Arteriographie 642.
Arteriosklerose:
— Behandlung 644.
— Capillarbild der 641.
— Extremitäten s. d.
Asphyxie 151.
Asthma, anaphylaktisches 171; bronchoskopische Untersuchungen 172.
Asthma bronchiale:
— Lebertherapie bei 546; s. a. Bronchialasthma.
Asthma cardiale 102.
Asthma der Jugendlichen 171.
Atemkurve, normale: Deutung der 132.
Atemluft:
— Geschwindigkeitsregistrierung der 111.
Atemtypus:
— Veränderungen des 160.
Atemwiderstände, Messung der 111.
Atmung:
— forcierte 131.
— Kreislauf und 558; Einfluß auf die Strömungsverhältnisse in der Vena cava und in den Venae hepaticae 558, 575.
— normale 130.
Atmungsform, Studium der 139.
Atropin:
— elektrographische Versuche 138.
— Wirkung auf die glatte Muskulatur 138; auf den Vagus 137, 138.
Auskultatorische Erscheinungen, normale 133.
Avitaminosen:
— Bevorzugung des männlichen Geschlechtes 257; Bevorzugung großer, kräftiger und scheinbar gut genährter Individuen 259.
— Brusternährung und 261.
— Darmresorptionsstörungen als Ursache des Auftretens 265.
— Disposition, individuelle 266.
— Invagination und 255.
Avitaminosen:
— Rückenmarksveränderungen bei 535.
— Tetanie und 255.
— Thrombocyten und 266.
— Trauma und 265.
— Zeitpunkt des Ausbruches 260.
— Zunahme in der Nachkriegszeit 261.
Avitaminotische Ödeme bei Tetanie und Invagination 262.
Azotämie, extrarenale chloroprive: Leberinjektionen bei 544.

Bacillus:
— refringens in der Ätiologie des Morbus Addison-Biermer 495.
— Welchii in der Ätiologie des Morbus Addison-Biermer 495.
Bandwurmanämie 498.
— „intrinsic factor" und 527.
Bartonella 437; muris ratti 497.
Bartonellenanämie 441, 497.
— Leberbehandlung bei 422.
Basedowsche Krankheit:
— Lebertherapie 546.
Berlinerblaulösung (nach KAISERLING-CEELEN) 284, 287.
BERTINIsche Säule 319; Gefäßaufbau 319.
Bilirubingehalt des Duodenalsaftes als Maß der Hämolyse beim Morbus Biermer 446, 483.
Biologischer Versuch von MORAWITZ 503.
Black-tongue-disease s. Hundepellagra.
Bleianämie:
— Hämatin im Blutserum bei 490.
— Lebertherapie bei 492.
Blutbild, morphologisches beim Morbus Addison-Biermer: qualitative und quantitative Veränderungen unter der Einwirkung des Antiperniciosaprinzips 466.
Blutdruck s. Commotio cordis.
Blutgasbestimmungen bei Endarteriitis obliterans 619.
Blutumsatz beim gesunden Menschen, Leberdiät und 487.
Blutuntersuchungen, chemische bei Thromboangiitis obliterans 615.
Blutvolumen bei Thromboangiitis obliterans 615.
Blutzuckergehalt nach Leberzufuhr 545.
Bothriocephalin 423, 499.
Bothriocephalus-Perniciosa des Menschen und des Huhns 498; „intrinsic factor" und 527; Lebertherapie bei 423, 476.
Brand:
— diabetischer 623.
— — arteriosklerotisch-diabetischer Brand 623; Anatomie 624; Ätiologie 624.
— — Behandlung 645; Amputation, Vor- und Nachbehandlung mit Insulin 645.
— — Häufigkeit 626.
— — infektiös diabetischer Brand 625; Ursache 626.
— — nervös-diabetischer Brand 624.
— Extremitätenbrand s. d.
— feuchter 610.
— heißer 611.
— kalter 611.
— schwarzer 612.
— seniler s. Altersgangrän.
— trockener 610; Ursache 610.
— weißer 612.
BROADBENTsches Phänomen bei adhäsiver Perikarditis 596.
Bronchialasthma:
— Anatomie, pathologische 158; Hypertrophie der glatten Muskulatur der Bronchien und der Lunge 159.
— Lungentuberkulose und 176.
— Pathogenese 171.
— Pharmaca und ihre Wirkung bei 141.
Bronchiale Innervation 117.
Bronchialbewegungen, peristaltische 131, 132.
Bronchialganglien:
— Pharmaca in ihrer Einwirkung auf 138.
Bronchiektasien:
— Anatomie, pathologische 153, 157.
— atrophische Prozesse der glatten Muskulatur 154.
— Histologie 181.
— Pathogenese 157, 180.
— röntgenologische Untersuchungen 181.
Bronchien:
— Kaliber- und Längenveränderungen 115.

Bronchien:
— muskuläre Schichten 104.
— peristaltische Bewegungen der, röntgenologische Untersuchungen 96, 111.
— pharmakologische Wirkungen auf die 109, 117.
Bronchiolen:
— muskuläre Wandungen 104.
Bronchiolitis:
— Lungendynamik bei 162.
Bronchitiden:
— Lungendynamik bei 161; Literatur 100.
Bronchopneumonie:
— Atelektase bei 162.
— postoperative 164; rectale Äthernarkose 165.
Brusternährung:
— Avitaminosen und 261.
Brustkinder:
— Invagination und 250.
— Spasmophilie und 249.
Brustwandtrauma s. Commotio cordis.
Buergersche Krankheit 613.

Calcium:
— Wirkung auf die Sympathicusendigungen 137.
Campolon 433, 436, 441, 456, 457, 478, 480, 536, 537, 545, 546.
Capillarbild der Arteriosklerose 641.
Capillarmikroskopie:
— Endarteriitis obliterans und 640.
— Raynaudsche Krankheit und 637.
— Vasoneurosen und 637, 638.
Capillarmikroskopische Untersuchungen beim Morbus Addison-Biermer 537.
Capillarsystem der Nierenrinde 315, 350; Nieren· infarkt s. d.
Capillarsysteme verschiedener Hochdrucktypen 368, 399.
Cardiolysis praecardiaca s. Kardiolysis.
Castlescher Versuch 509.
Chinininjektionen, intravenöse bei Commotio cordis 79.
Chloralhydrat:
— elektrographische Versuche 138.
— Wirkung auf die glatte Muskulatur 138.
Chloralose:
— elektrographische Versuche 138.
Chloranämie, achylische 508.
— „intrinsic factor" bei 530.
Chloranämie, achylische:
— Myelose, funikuläre bei 535.
Chloroform:
— elektrographische Versuche 138.
— Wirkung auf die glatte Muskulatur 138; auf den Vagus 137.
Cholecystektomie:
— Stercobilinausscheidung und 486.
Cholecystitis:
— Pericarditis adhaesiva und 552, 586.
Cholin:
— Wirkung auf die Blutregeneration 455.
Cirrhose cardiaque 591.
Claudicatio intermittens 614, 622.
— Inhalationsbehandlung bei 608, 647, 648.
Coeliac disease:
— Hefepräparate bei 523.
Coffein:
— Wirkung auf die Sympathicusendigungen 137.
Commotio cordis 1.
— Diagnose 70.
— experimentelle 9.
— — arterieller und venöser Druck 24.
— — autoptische Befunde 31, subendokardiale Blutungen 32.
— — cerebrale Begleiterscheinungen 6, 24.
— — Elektrokardiogramm 12.
— — — Extrasystolen bzw. Extrasystolien 13.
— — — Herzstillstand, völliger 13.
— — — Kammeranfangsschwankung, Umkehr der 18.
— — — Kammerflimmern, Kammerjagen 15.
— — — Kammerkomplexatypien, spezifische 19, 25.
— — — Pulsverlangsamungen, nomotope 13.
— — — Überleitungsstörungen, atrioventrikuläre 17; intraventrikuläre Leitungsstörungen 17.
— — — Vorhofflimmern 17.
— — Herzdauerschaden, postkommotioneller 37; Patho-Physiologie 54.
— — Herzröntgenbild 28.
Commotio cordis:
— experimentelle:
— — kommotionelles Verhalten sensibilisierter Tiere 32.
— — Patho-Physiologie 42; funktionelle Durchblutungsstörungen 48; Coronarspasmen 49.
— — Versuchsanordnung 9.
— medizinisch-rechtliche Beurteilung 84.
— Patho-Physiologie 56.
— — akute kommotionelle Erscheinungen 58; akut tödliche Ausgänge 62.
— — chronische postkommotionelle Folgen 63.
— — Komplikationen der kommotionellen Herzschädigung 69.
— Prognose 77.
— Pulsunregelmäßigkeiten 58.
— Schwindel und Ohnmachtsanwandlungen, Bewußtseinsstörungen 59.
— Spätfolgen 7, 62.
— sportärztliche Bedeutung 82.
— Therapie 78.
— — Aderlaß 79.
— — Adrenalininjektion, intrakardiale 80.
— — Chininbehandlung 79.
— — Euphyllin 81.
— — Kompressen, warme auf die Herzgegend 80.
— — Nitrite 81.
— — Pinselungen der Rachenhinterwand, Magenspülungen 79.
— Vorhofflimmern 58.
Commotio thoracica 5, 12.
Concretio pericardii 549, 550, 551, 553, 573.
Cornutin 628.
Coronargefäße:
— Endarteriitis obliterans der 616.

Darminvagination s. Invagination.
Darmresorptionsstörungen als Ursache des Auftretens von Tetanie und anderen Avitaminosen 265.
Darmschleimhautextrakt:
— Wirkung auf die Bartonellenanämie der Ratten 429, 517.

Darmsekrete:
— „intrinsic factor" in 513.
Darmstrikturen:
— Anämie, perniziöse bei 496.
Degewop 433.
Diabetes mellitus s. Brand.
Diabetiker:
— Emboliebrand bei 634.
— Leberextrakt bei 545.
Dickdarmflora bei Anämien 430.
Digitalin:
— Wirkung auf die Vagusendigungen 136; auf das Vaguszentrum 136.
Dünndarmflora:
— Morbus Addison-Biermer und 438, 446, 495.
Duodenalsaft zur Behandlung der perniziösen Anämie 514; s. Bilirubingehalt.
Duodenalstenosen:
— Galaktoseprobe bei 529.
Durchfallstühle 485.
Durchsichtigmachen von menschlichen und tierischen Präparaten 284.
Dursteiweißfieber 196.
Durstfieber bei Säuglingen 193; relatives Durstfieber 195; der Neugeborenen 220.
Dursthyperthermien und körperliche Arbeit 214.
Dyspnoe:
— anaphylaktische 148.
— kardiale 102, 177.
Dyspnoeformen 139.
— experimentelle 142; Literatur 98.
— — äußere Hindernisse in ihrem Einfluß auf die Atmung 142.
— — Nasenverschluß 144.
— — pharmakologische Dyspnoeformen 144.
— — reflexe Dyspnoeformen 146.
— — toxische Dyspnoeformen 147.
— pathologisch-anatomische Grundlagen 152; Literatur 99.

Eiertherapie der perniziösen Anämie 455.
Eisenbilanz, positive 473.
Eisenmangel bei Schweinen 474, 475.
Eisenresorption im Organismus 423.
Eisenstoffwechsel s. Antiperniciosaprinzip.
Eiweißanreicherungsfieber 196; Allgemeinbefinden der Erwachsenen 197; Allgemeinbefinden bei Säuglingen 198; N-Stoffwechsel bei 203.
Eiweißfieber:
— alimentäres 195.
— — Wasserstoffwechsel bei 200.
— dynamisches 186, 187, 188.
— Harnstoffieber und 206.
Elektrobronchogramm beim Menschen 121.
Elektrobronchographie 110, 112, 119, 123, 127.
Elektrographie der Lunge 110, 118.
Elektrokardiogramm s. Commotio cordis.
Embolektomie s. Extremitätenbrand (Behandlung).
Embolie, arterielle 612; Behandlung 644.
Embryonalniere:
— Bertinische Säule der 321.
— Gefäßverlauf in der Papillenspitze 348.
Emetin:
— Morphium und 139, 141.
— Wirkung als Expectorans 139.
— Wirkung auf das Vaguszentrum 136.
Endarteriitis obliterans 613.
— Ätiologie 617.
— Anatomie 615; Histologie 615.
— Arteriographie bei 642.
— Behandlung 646.
— Capillarmikroskopie bei 640.
— familiäres Auftreten 620.
— Frühsymptom: an den Armen 636; an den Beinen 636.
— klinisches Bild 614.
— Raynaudsche Krankheit und: Differentialdiagnose 635, 636; Capillarmikroskopie 637.
Endarteriitis obliterans syphilitica 620.
— Behandlung 644.
— Raynaudsche Krankheit und: Differentialdiagnose 635.
Ephedrin:
— Wirkung auf die Sympathicusendigungen 137.
Erfrierungen:
— Behandlung 646.
Ergosterin, bestrahltes, und Leberdiät bei der perniziösen Anämie 506.
Ergotamin:
— Wirkung auf den Sympathicus 136, 137.
Ergotismus 627.
— Ätiologie 628.
— akuter 627.
— chronischer 628; Sektionsbefunde 628.
— epidemisches Auftreten 627.
— gangraenosus 628.
— Therapie 645.
Ernährung:
— Stercobilinausscheidung und 485.
Ernährungsanämien, experimentelle: Leberdiät und 469.
Erythrocyten:
— Einschlüsse der, bei experimenteller Anämie der Ratten 438, 497.
— graphische Registrierung des mikrometrisch bestimmten Durchmessers 467.
— Lebenszeit der 489.
— Saponinresistenz der, bei der perniziösen Anämie 429, 501, 504.
Erythrocytenstroma, Aufbau des 504.
Erythrocytenstruktur: Beweise für die qualitative Änderung der, bei der perniziösen Anämie 503.
Erythrocytometer 424, 467.
Erythrokonten (Schilling) 444, 445, 497.
Erythrolyse:
— Morbus Addison-Biermer und 488; Beeinflussung durch das Antiperniciosaprinzip 488.
— Volleber und 487.
Erythrolyse-Hemmungstheorie s. Antiperniciosaprinzip 482.
Erythromelie 614.
Erythropoese-Reiztheorie s. Antiperniciosaprinzip 469.
Eserin:
— Wirkung 142.
Euphyllin:
— Anwendung 81.
Eutonon 645, 647.
Expektorantien 139.
— Wirkung 139.
Exsikkose, tierexperimentelle bei eiweißreicher Trockenkost 186, 188, 209.
Exspiration:
— aktive 139.
— schnelle 132.
Exspirium, degradantes 132.
Extraexspiration 139.

Extralin (Leberpräparat) 521.
Extremitäten:
— Arteriosklerose der 621.
Extremitätenbrand 606; s. a. Brand.
— Arteriographie bei 642.
— Differentialdiagnose 634.
— Formen des 610.
— Literatur 606.
— tabellarische Übersicht über die ätiologischen Faktoren 633.
— Tabelle der wichtigsten internen und chirurgischen Behandlungsmaßnahmen und ihre Anwendung bei den einzelnen Krankheiten 649, 650.
— Therapie 644.
Extrinsic factor (CASTLE) 509.
— Pathologie 533.
— Physiologie 520.
— Vitamin-B-Komplex und 523.
— Vorkommen, Nachweismethoden und funktionelle Bedeutung 520.

Faeces:
— Urobilinogenausscheidung mit den 484.
Fieber, alimentäres 185; Literatur 185.
— Entstehung: ältere Theorien 192; im Lichte neuerer Forschungen 195.
— Geschichtliches 189.
— Intoxikation und 216.
— Pathogenese 207.
— — Austrocknungstheorie nach FINKELSTEIN 207.
— — Wärmekumulationstheorie von RIETSCHEL 209.
— — Wärmestauungstheorie nach HEIM und JOHN 207.
— Therapie 218.
— Wasser- und Wärmestoffwechsel bei, Beziehungen 199.
Fieber, transitorisches der Neugeborenen 220; klinisches Bild 224.
Fièvre de lait sec 198, 213.
Fischleber bei perniziöser Anämie 470.
Freßfieber 198.
Frostbrand 633.

Galaktoseprobe bei der perniziösen Anämie 529.
Gangrän:
— Extremitätenbrand s. d.
— jugendliche 614.
Gastrointestinale Intoxikation als Ursache des Morbus Addison-Biermer 495.
Gasvergiftungen:
— Lungenemphysem nach 170.
Gefäßaufbau, feinerer, der gesunden Niere 288; arterielles Gefäßsystem 289; venöses Gefäßsystem 348; der kranken Niere 358.
Gefäßkrampf, traumatisch-segmentärer 54.
Gehirndiät bei perniziöser Anämie 538.
Gelatine, kaltflüssige TANDLERS 284, 287.
Genitalblutungen, chronische: Leberextrakte bei 545.
Glomeruli:
— Innenbau der 309, 310.
— normale verschiedener Lebensalter 307.
Graviditäts-Perniciosa:
— „intrinsic factor" und 527.
— Lebertherapie bei 476.
Graviditätstetanie 264.
Grenzstrangexstirpation s. Extremitätenbrand.
Grundumsatzbestimmungen bei BUERGERscher Krankheit 617.

Hämatinämie:
— Anämie, perniziöse und 490.
Hämogen (extrinsic factor) 522.
Hämoglobinabbau:
— Wege des, beim Gesunden 482.
Hämoglobinstoffwechsel:
— Lebereffekt bei experimentell erzeugten Störungen des 491.
Hämoglobinsynthese 504.
Hämopoietin 515, 543; Enzymnatur 515.
Harn:
— Urobilinogenbestimmungen im 484.
Harnstoffieber 206, 212.
Hautkrankheiten:
— Lebertherapie bei 546.
Haut-Lungen-Reflexe 128.
Hefe:
— „extrinsic factor" in 523.
Hefepräparate:
— Anwendung bei Anämien 523.
Hemeralopie:
— Lebertherapie bei 546.
Hemeralopie:
— Schwangerschaft und 227, 258.
Hepamult (Leberpräparat) 521.
Heparin (DALE) 545.
Hepatopson 433.
Hepatrat 433; zur Behandlung von Salvarsannebenwirkungen 430.
Herz:
— Anatomie 551; Sektionstechnik 556.
— Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das 1; s. Commotio cordis.
Herzaneurysmen, traumatische 34.
Herzbeutel s. Adhäsionen.
Herzbeutelverwachsungen s. Perikarditis, adhäsive.
Herzdauerschaden, postkommotioneller, experimenteller 37; Patho-Physiologie 54.
Herzdilatation:
— akute traumatische 7, 28, 29, 43, 59, 61; Diagnose 71; elektrokardiographische Untersuchung 71.
— Perikarditis, adhäsive und 593.
Herzinfarkt, traumatischer 34.
Herzneurose, traumatische 75.
Herzschwielen, traumatische 34.
Heufieber:
— Lebertherapie bei 546.
Hinken, intermittierendes 614, 622.
Histamin:
— Dyspnoe nach 145.
— Wirkung auf die Atmung 140; auf die Blutzellregeneration 455; auf die glatte Lungenmuskulatur 134; auf das Vaguszentrum 136.
Hochdruck:
— blasser 372, 401.
— roter 388, 398, 401.
Hormone:
— Antiperniciosaprinzip und 507.
Hühnerperniciosa 500.
Hundeanämien 471.
Hundeleber:
— therapeutischer Effekt bei der perniziösen Anämie 512.
Hundepellagra:
— Anämie der 525.
Hungerfieber bei Neugeborenen 220.

Hydrothorax:
— Lungenkollaps bei 182.
— Pericarditis adhaesiva und 586.
— Vena azygos bei rechtsseitigem 588.
Hyoscyamin:
— Wirkung auf den Vagus 137.
Hypereosinophilie bei Leberdiättherapie 468.
Hypertension:
— Gefäßveränderungen bei 388.
— Leberextrakte bei 545.
Hyperthermie, künstliche auf physikalischem Wege 214.

Ikterus, hämolytischer: Lebertherapie bei 488.
Inanition fever 221.
Infantilismus, HERTER-HEUBNERscher:
— Tetanie bei 265.
Insulinbehandlung:
— Extremitätenbrand und 645.
Intoxikation, alimentäre des Säuglings 216; Therapie 218.
Intrinsic factor (CASTLE) 509.
— Chemie des 542.
— Eigenschaften: Inkret oder Ferment? 514.
— Nachweis des 517; tierexperimentelle Methode 518.
— Pathologie 525.
— Physiologie 512.
— Vorkommen 512.
Invaginatio ileaca:
— Kombination mit Invaginatio ileocoecalis 236.
Invagination:
— Darmresorptionsstörungen und 265.
— Eingliederung in den Symptomenkomplex der Spasmophilie gerechtfertigt? 269.
— familiäres Auftreten 247.
— geographisches Auftreten, vermutliche Ursachen 266.
— Geschlecht und 248; Bevorzugung des männlichen Geschlechtes im Avitaminose-Charakter begründet 257.
— jahreszeitliche Schwankungen 251; Erklärung: Avitaminosenatur der Invagination 255.
— Lebensalter und 246.
Invagination:
— Magendarmstörungen und 243, 262.
— Ödeme, avitaminotische bei 262.
— Purpura, HENOCHsche und 266.
— Säuglingskrankheit 259; Rolle des Wachstums 260.
— spasmodische Theorie; experimentelle, bioptische und autoptische Grundlagen 232.
— Spasmophilie und 226; Literatur 227.
— Spasmophilie als vermutliche Ätiologie 233; indirekte Zusammenhänge 246; Zusammenfassung 270.
— Spasmophiliemanifestationen bei 244.
— Typhus abdominalis und 265.
— Vitaminabgaben, durch Lactation und Gravidität gesteigerte, als Ursache 264.
— Vitamine s. d.
— Zunahme in der Nachkriegszeit 261.

Kalbshirndiät bei perniziöser Anämie 538.
Kalkablagerungen:
— Schrumpfniere, arteriosklerotische s. d.
Kallikrein 647.
Kältehämoglobinurie:
— Lebertherapie bei 546.
Kältetrauma:
— Endarteriitis obliterans und 620.
— RAYNAUDsche Krankheit und 632.
Kardiolysis 548, 582.
Keratomalacie:
— Thrombocyten bei 266.
Kinderlungen:
— muskuläre Struktur 107.
Knochenmarkblockierung 460, 465.
Knochenmarksperre 460.
Knochenmarksveränderungen beim Morbus Addison-Biermer 464; Umwandlung nach Zufuhr von Antiperniciosaprinzip 465; Knochenmarksveränderungen bei der makrocytären Sprue-Anämie 476.
Kochsalzfieber 189, 204.
Kochsalzfieber:
— Entstehung: ältere Theorien 192.
— Perspiratio insensibilis bei 206.
Kochsalzinfusionen bei der Exsikkose 218.
Kohlensäure:
— Wirkung auf das Vaguszentrum 136.
Konstitution:
— Endarteriitis obliterans und 620.
Konzentrationsfieber 195.
Korrosionsanatomie 288.
Kreislaufinsuffizienz:
— Stauungstypen bei 549, 563.
Kreislaufregulation, physikalisch-nervöse 102.
Kribbelkrankheit 628.
Kupfer-Eisen-Therapie in der Anämie des Kindesalters 432; der Anämien Erwachsener 438.
Kupferstoffwechsel s. Antiperniciosaprinzip.

Lactationstetanie 264.
Laryngobronchiale Reflexe 126.
Laryngo-tracheales Geräusch 133.
Leber:
— Antiperniciosaprinzip der 454; fetale Leber 454; Steigerung der antianämischen Wirkung durch die Einwirkung von Magensaft auf Leber 454.
— Wasserhaushalt und 422.
— Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel beim Diabetes mellitus 545.
— Wirkungssteigerung nach Behandlung mit Magensaft 521.
Lebercirrhose:
— Anämien und 430.
Leberdiät:
— Einfluß auf die Funktion des erythrolytischen Systems 487.
— Experimentelles 428.
— Wirkung auf das Blutcholesterin 422, 423.
Lebereffekt bei experimentell erzeugten Störungen des Hämoglobinstoffwechsels 491.
Leber-Eisentherapie, kombinierte 471, 474, 478.
Leberextrakte:
— diuretische Wirkung (im Tierexperiment) 544.

Leberextrakte:
— Fraktionierung der 493; Fraktion G 456; Fraktion JE 456.
— gerinnungsfördernde Eigenschaft 545.
— intramuskulär injizierbare 456.
— Verabreichung größerer Quantitäten in längeren Zeitabständen 457.
Lebergefäßforschung 286.
Leberpräparate, injizierbare: diuretische Wirkung 434, 544.
Leberpuls 551, 567, 594.
Lebertherapie 454, 544.
— Anwendung bei Bleianämie 492; bei hämolytischem Ikterus 488.
— Differenz zwischen oraler und parenteraler Dosis 457.
— diuretische Wirkungen 544.
— kritische Bewertung der, bei verschiedenartigen Anämieformen und bei „leberrefraktären" perniziösen Anämien 475.
— parenterale 456.
— rectale 455.
Lebervenen:
— Mündungen der 554; s. Venae hepaticae.
Leberwirkung, paradoxe beim Morbus Addison-Biermer 488, 491.
Leberzufuhr:
— Einwirkung auf die normale Erythropoese 479.
Leukocyten:
— Übersegmentation der 468.
Lipoidnephrose:
— Lebertherapie bei 544.
Lobelin:
— Wirkung auf den Vagus 137; auf das Vaguszentrum 136.
Luftbefunde im Kreislauf bei stumpfer Gewalt gegen den Brustkorb 4, 48.
Lungen:
— aktive Anteilnahme für die Lungendynamik 130.
— Alveolus: Struktur 106.
— Ductus alveolaris, Struktur 105.
— Eigenkontraktilität der 103.
— Elektrographie 110, 118.
— Innervation 108.
— Muskulatur des Parenchyms 104; interstitielle Muskulatur 106.
— Onkographie 109.
Lungen:
— physikalische und biologische Eigenschaften 112; Literatur 94.
— Vitalkräfte der (auf Grund der experimentell-biologischen Untersuchungen) 116.
Lungenatelektase:
— Pathogenese 162.
Lungenbewegungen 114.
— akzessorische Bewegungen 114, 131.
— respiratorische Bewegungen 115.
Lungencirrhose, muskuläre 152, 157.
Lungendynamik 92.
— Einfluß der ersten Luftwege auf die 126.
— gefäßempfindliche Gegenden und 128.
— Untersuchungsmethoden am Tier 108; beim Menschen 111; Literatur 94.
— Vagus und 122, 123, 124.
— vegetatives System und 122.
Lungenelastizität 113.
— Messung der 111.
Lungenemphysem:
— atrophische Prozesse der glatten Muskulatur 154.
— entzündliches 167.
— essentielles 167.
— funktionelles 168, 173.
— Pathogenese 167.
— seniles 167.
— spirometrische Untersuchungen 166.
Lungengefäße:
— Hyperplasie der 156.
Lungeninduration, braune 157.
Lungenkollaps:
— akuter massiver 163.
— experimenteller 151.
— Pneumothorax s. d.
Lungenmuskulatur, glatte 93, 103, 104, 113.
— atrophische Prozesse 154.
— degenerative und entzündliche Prozesse 153.
— Hypertrophie- und Hyperplasievorgänge 155.
— pharmakologische Wirkungen auf die 96, 133; pharmakologische Versuche am Tier 133; pharmakologische Studien am Menschen 139.
Lungenstruktur:
— muskuläre bei verschiedenem Alter 106.
— normale: dynamische Elemente der 103; Literatur 93.
Lungenvolumen:
— Regulation des 96, 125.
Lymphdrüsen, tierische: Antiperniciosaprinzip in 454.

Magencarcinom:
— Makrocytose bei 531.
Magendarmstörungen, „avitaminotische" im „Vorbereitungsstadium" der Tetanie und Invagination 243, 262.
Magenpräparate zur Behandlung der Bothriocephalusanämie 423.
Magenresektion:
— Anaemia perniciosa nach 434, 444, 513.
Magensaft, konzentrierter: hämatopoetische Wirkung bei perniziöser Anämie 516.
Magenschleimhautpräparate:
— Wasserstoffwechsel und 544.
Magentetanie, primäre 239.
Magentherapie bei der perniziösen Anämie 510; experimentelle Grundlagen 446, 518.
Makrocytose 425, 467, 468.
Mal perforant 625; Ursache 625.
Malaria:
— Anaemia perniciosa und 443.
Marmite (Hefeextrakt) 523.
Meckelsches Divertikel:
— Darmverschluß durch 229, 230, 232, 236.
Mediastino-Pericarditis adhaesiva 553, 589.
Mediaverkalkung der Extremitätenarterien 622.
Milzhormon 497.
Minusdyspnoe 144, 170, 174.
Molkenfieber 193.
Molkenzuckerfieber 187, 191, 192.
Morbus Addison-Biermer:
— Antiperniciosaprinzip s. d.
— capillarmikroskopische Untersuchungen 537.
— Diagnose aus dem Magensaft 519.
— Erythrolyse bei, und ihre Beeinflussung durch das Antiperniciosaprinzip 488.
— „intrinsic factor" und 525.
— Spontanremission bei 526.
Morphium:
— Wirkung auf die glatte Lungenmuskulatur 134, 135; auf das Vaguszentrum 136.

Mumifikation 610.
Mundatmung 127.
Mundexantheme, großblasige: Lebertherapie 546.
Muscarin:
— Wirkung auf die Vagusendigungen 135.
Muskelextraktbehandlung bei Extremitätenbrand 647.
Muskulatur, glatte: der kleineren Luftwege bei verschiedenen Erkrankungen 152; der Lunge 93, 103, 104.
Mutterkornbrand 628.
Myelose, funikuläre 534.
— Pathogenese 536, 537; Capillarschädigung 537.
— Therapie 536.
Myokard:
— Narbenbildungen im 63.
Myokardschädigung als Folge der adhäsiven Perikarditis 585, 604.

Nährschaden:
— Vorbereitungsstadium des spasmogenen 243.
Narkotica:
— elektrographische Versuche 138.
Nasenatmung 128.
Nasenverschluß s. Dyspnoeformen, experimentelle.
Naso-bronchiale Reflexe 117, 126.
Nebennieren:
— Endarteriitis obliterans und 618, 619.
Nebennierenexstirpation bei Endarteriitis obliterans 649.
Nebennierenrinde:
— Antiperniciosaprinzip in der 454.
Nephritis:
— akute und subakute: Gefäßveränderungen bei 360.
— chronische: Gefäßveränderungen bei 363.
Nervensystem, vegetatives: Einfluß auf die Lungendynamik 122.
Neugeborene:
— Körpergewichtsabnahme, physiologische 221.
Neugeborenenfieber 220; Literatur 220.
— Außentemperatur und 223, 224.
— Gewichtsabnahme, physiologische der Neugeborenen und 222.
Neugeborenenfieber:
— klinisches Bild 224; Therapie 225.
— Serumkonzentration und Fieberanstieg: Parallelismus 223.
Neutrocytenkrise 468.
Nicotin:
— Wirkung auf die Bronchialganglien 138.
Nicotinabusus:
— Arteriosklerose und 622.
— Endarteriitis obliterans und 617, 618.
— Grundumsatz und 618.
Nieren:
— Antiperniciosaprinzip in 454.
— Bertinische Säule s. d.
— Durchströmungskapazität, postmortale 285.
— Entwicklungsstörungen: Gefäßveränderungen bei 416.
— Gefäßaufbau, feinerer der gesunden Niere 288; der kranken Niere 358; Literatur 276; technische Durchführung der Untersuchungen und die Wiedergabe der Befunde 282.
— Gefäßsystem, arterielles 289; venöses 348.
— Glomeruli s. d.
— Grenzschicht 322; Gefäßaufbau 322; Begleitgefäße 324; arterio-venöse Anastomosen 327.
— Kollateralkreislauf 288.
— Marklager (Malpighische Pyramide) 328; Gefäßaufbau 328.
— — Arteriolae rectae spuriae 330.
— — Arteriolae rectae verae 335.
— — Markgefäße, gerade, Verlauf 344.
— — venöser Abfluß 355; Venulae rectae 355.
Nierencysten, multiple 419.
Nierenfunktion bei Anämien 544.
Nierengefäße:
— normale: schematische Darstellung 358.
— Röntgenologie 288.
Niereninfarkt:
— Gefäßbilder bei 412; Capillarsystem 415.
Nierenrinde:
— Capillarsystem der 315, 350.
— Gefäßsystem, arterielles 289.
Nierenrinde:
— Gefäßsystem, arterielles:
— — Arteria arciformis (A. arcuata) 289.
— — Arteria interlobularis 293.
— — Glomeruli 305.
— — Kapselgefäße, perforierende 303.
— — Rindenäste, freie 299.
— — Vasa afferentia 297.
— — Vasa efferentia 312.
— Gefäßsystem, venöses 349; Vena interlobularis 350; Venensterne (Stellulae Verheynii) 353.

Ödeme, avitaminotische bei Tetanie und Invagination 262.
Onkographie der Lunge 109.
Ozaena:
— Lebertherapie 546.

Padutin 645, 647.
Pankreas:
— Funktionsuntersuchungen bei Anaemia perniciosa 430.
Pankreaserkrankungen:
— Makrocytose der Erythrocyten bei 531.
Pantopon:
— Wirkung auf die glatte Muskulatur 138.
Panzerherz 550, 553.
Papaverin:
— elektrographische Versuche 138.
— Wirkung auf die glatte Muskulatur 138.
Pellagra:
— Lebertherapie 525.
— Tetanie und 270.
Pellagra beim Hunde 525; s. Rattenpellagra.
Pemphigus:
— Lebertherapie bei 546.
Pepton:
— Dyspnoe nach 145.
— Wirkung auf die glatte Lungenmuskulatur 134.
Pericarditis traumatica 65; adhaesiva 76.
Perikard:
— Verwachsungen, circumscripte zwischen Pleura und 576; s. Adhäsionen.
Perikarditis, adhäsive 548.
— Ätiologie 551.
— Anatomie, pathologische 551.
— Ausbreitung, Arten der 551.

Perikarditis, adhäsive:
— BROADBENTsches Phänomen bei 596.
— Cholecystitis und 552, 586.
— Elektrokardiogramm 604.
— externa 553.
— Halsvenen bei 596.
— Herzgröße bei 593, 594.
— Herztöne bei 594.
— Hydrothorax bei 586.
— interna 553.
— Literatur 548.
— Physiologie, pathologische 557.
— — Abfluß vom Herzen, Behinderung des 558.
— — Atemmechanismus, Einfluß des veränderten, und Behinderung des venösen Schenkels 558.
— — Diastole, Behinderung der 569.
— — Herzsystole, Störung der 564.
— — Lokalisation, besondere, der pathologischen Veränderungen 586.
— — Myokardschädigung, Störungen infolge von, als Folge der adhäsiven Perikarditis 585.
— Puls bei 597; Pulsus paradoxus s. d.
— Röntgenuntersuchung bei 599.
— Spitzenstoß bei 565, 595.
— Stauungstypus der 564, 584, 590.
— Symptomatologie 591; Übersichtstabelle 600 f.
— Thoraxphänomene bei 592, 595.
— Venendruck bei 598.
— Venenpuls bei 567.
— Vorhofsflimmern bei 594.
Perikarditis, chronische, unter dem Bild der Lebercirrhose verlaufende 591.
Perikardresektion 550, 583, 586.
Perikardveränderungen, experimentelle 591.
Permutit zur Fraktionierung von Basengemischen 435; zur Reinigung der Leberextrakte 542.
Perniciosatoxin 493, 495.
Perspiratio insensibilis beim Säugling 188, 193, 199; beim Kochsalzfieber 206.
Pharmaca:
— dilatatorische 136.
— konstriktorische 134.
Pharmakologie, experimentelle der Lunge 138.
Pharmakologische Wirkungen auf die glatte Lungenmuskulatur 133.
Phenylhydrazinanämie:
— Leberextraktwirkung bei 430, 431, 492.
Physostigmin:
— Wirkung auf die Vagusendigungen 136.
Phyto-pharmakologische Untersuchungsmethode zum Nachweis des Perniciosatoxins 495; phytotoxischer Index von MACHT 495.
Pilocarpin:
— Dyspnoe nach 145.
— Wirkung auf die Exspiration 139.
— Wirkung auf die Vagusendigungen 135, 136.
Placenta:
— Antiperniciosaprinzip in der 454.
Pleuro-pulmonärer Reflex 129.
Plusdyspnoe 146, 174.
Pneumo-diaphragmatische Reflexe 129.
Pneumonie:
— Hypertrophie und Hyperplasie der Lungenmuskulatur bei 156, 157.
Pneumotachograph 111; zum Studium der Dyspnoeformen 111.
Pneumotachographie 141.
Pneumotachographische Kurven bei Asthmatikern während leichter Anfälle 172.
Pneumothorax:
— Lungenkollaps bei 182.
Polyglobulie 532.
Porphyrie 490.
PRICE-JONES-Kurven 467.
Proteinkörpertherapie:
— Anwendung bei Extremitätenbrand 647.
Pseudoasthmatische Anfälle 177.
Puls, WENCKEBACHscher 561, 597.
Pulsus paradoxus 550, 554, 558, 561, 563, 575, 597; Verschwinden nach BRAUERscher Operation 583.
Purpura, HENOCHsche:
— Invagination und 266.

Rattenpellagra:
— Anämie der 524, 525.
Rattenrachitis, experimentelle: Thrombopenie bei 266.
Ratten-Reticulocyten-Reaktion zum Nachweis des „intrinsic factor" 518; Unspezifität der 480.
RAYNAUDsche Krankheit 629.
— Ätiologie 631.
— anatomische Befunde 630.
— Behandlung 646.
— Endarteriitis obliterans und: Differentialdiagnose 635, 636; Capillarmikroskopie 637.
— Sympathektomie, periarterielle 631, 648.
Rectum:
— Tetanie des 242.
Respiration s. Atmung.
Reticulocyten 458.
Reticulocytenausschwemmung, Mechanismus der 459.
Reticulocytenkrise 458.
— Ablauf der 461, 462.
— Aminosäuren und 480.
— tierexperimentelle als Testobjekt für das Antiperniciosaprinzip 479.
Reticulocytenzählung:
— Methodik der 435, 519.
Retinitis pigmentosa:
— Lebertherapie bei 546.
Rheumatismus:
— Pericarditis adhaesiva und 552.
Rhythmischer Volumanstieg der Lunge 114.
RIDDLEsche Formel 461, 518.
Riesenglomeruli 308.
Röntgenologische Untersuchungen über die peristaltischen Bewegungen der menschlichen Bronchien 96, 111.
Rückenmarkserkrankungen:
— Avitaminosen und 535.

Salzfieber s. Kochsalzfieber.
Saponinanämie, experimentelle 500.
Saponinresistenz der Erythrocyten bei der perniziösen Anämie 429, 501, 504.
Säuglingsintoxikation 216.
Säuglingsrachitis:
— Thrombopenie bei 266.
Säuglingstetanie 239, 242.
Schrumpfniere:
— arteriosklerotische 387.
— — Gefäßveränderungen bei 405.
— — Kalkablagerungen und verkalkte Zylinder im Marklager 408.

Schrumpfniere:
— genuine: Gefäßbilder 376.
— hydronephrotische: Gefäßveränderungen bei 409.
— sekundäre: Capillarsystem der 369; Gefäßveränderungen bei 363.
— sekundäre vom vasculären Typus (Raynaud der Niere) 373.
— zusammenfassende Gegenüberstellung der sekundären und genuinen 384.
Schwangere:
— Hemeralopie der 227, 258.
Schwangerschafts-Perniciosa 430.
Schweinslunge:
— Antiperniciosaprinzip in der 454.
Secale cornutum s. Ergotismus.
Sekunden-Herztod 61.
Shock, anaphylaktischer: Lunge bei 149; Elektrobronchogramm 150.
Sinusbradykardien 13, 52.
Skorbut:
— geographisches Auftreten 268.
— Trauma und 265.
Spasmophilie:
— Brustkinder und 249.
— familiäres Auftreten 247.
— Invagination und 226; Literatur 227.
— — indirekte Zusammenhänge 246.
— — Zusammenfassung 270.
Sphacelinsäure:
— Ergotismus und 628.
Sphacelus 612.
Splenektomie:
— Wirkung bei der perniziösen Anämie 533.
Splenotrat:
— Wirkung auf den Blutzucker 436.
Spontangangrän 614.
Sprueanämie 423.
— Hefepräparate bei 523.
— Lebertherapie bei 476.
Starvation temperature 221.
Stauungsbehandlung bei Raynaudscher Krankheit 648.
Stauungstypen bei Kreislaufinsuffizienz 549, 563.
Stauungstypus der adhäsiven Perikarditis 564, 584, 590.
Stercobilin 450.
— quantitative Bestimmung 483.
Stercobilinausscheidung:
— Cholecystektomie und 486.
Stercobilinausscheidung:
— Ernährung und 485.
Stramonium:
— Wirkung auf den Vagus 137.
Strychnin:
— Wirkung auf das Vaguszentrum 136.
Substitutionstheorie des Antiperniciosaprinzips 503.
Sulfonalanämie, tierexperimentelle 492.
Superexspiration 139.
Sympathektomie, periarterielle 648; bei diabetischem Brand 645.
Sympathicus:
— Lungentonus und 125.
Syphilis:
— Endarteriitis obliterans und 618.

Tabak s. Nicotinabusus.
Tachykardie, traumatische 76.
Taubentest für das Antiperniciosaprinzip 480.
Temperaturen, fieberhafte bei neugeborenen Kindern in den ersten Lebenstagen 220.
Temperaturverlauf, normaler in den ersten Lebenstagen 221, 222.
Tetanie:
— Darmresorptionsstörungen als Ursache des Auftretens 265.
— Frühjahrsgipfel der; Erklärung: Avitaminosenatur der Tetanie 255.
— geographisches Auftreten, vermutliche Ursachen 266.
— Geschlecht und 248; Bevorzugung des männlichen Geschlechtes im Avitaminose-Charakter begründet 257.
— Graviditäts- s. d.
— Häufigkeit, saisonmäßige 254.
— Invagination und: Parallelismus 247, 248, 250.
— Lactations- s. d.
— Lebensalter und 246.
— Magendarmerscheinungen bei 243; Erklärung 262.
— Ödeme, avitaminotische bei 262.
— Pellagra und 270.
— Trauma und 265.
— Typhus abdominalis und 265.
— Verdauungstrakt (im allgemeinen) 238.
Tetanie:
— Vitamine s. d.
— Vitaminmangel, Art des 270.
— Zunahme in der Nachkriegszeit 261.
Thesaurierung von Pigmentderivaten im Organismus 486.
Thoraxphänomene bei adhäsiver Perikarditis 592, 595.
Thromboangiitis obliterans 613; experimentelle Übertragung 617.
Thrombocyten:
— Avitaminosen und 266.
Thrombocytenkrise 468.
Thrombosen, postoperative: Lebertherapie zur Verhütung und Heilung von 546.
Thyroxin:
— Erythropoese und 507.
Torsionsbewegungen der Bronchien 114.
Trachea:
— muskuläre Struktur 103.
Tracheobronchiale Reflexe 127.
Traubenzuckerlösung:
— Applikation tropfenweise in die Vene bei Toxikose 219.
Tricuspidalstenose 587.
Tropenanämie, makrocytäre: Heilbarkeit durch Zufuhr von Hefepräparaten 523.
Tuberkulose:
— Pericarditis adhaesiva und 552.
Typhus abdominalis:
— Avitaminosen im Anschluß an 265.
— Extremitätenbrand infolge Endarteriitis obliterans nach 618.
— Tetanie und Invagination im Verlaufe des 265.
Typhusvaccine:
— Anwendung bei Extremitätenbrand 647.

Ulcus duodeni:
— Polyglobulie und 532.
Urobilingehalt in den Faeces 483.
Urobilinmauserungsindex 488.
Urobilinogen 483.
— entero-hepatischer Kreislauf des 484.
Urobilinogenausfuhr zur quantitativen Beurteilung der Erythrolyse 484.

Urobilinogenbestimmung 483; spektrophotometrische 483.
Urobilinogenurie 485.

Vagus:
— Lungendynamik und 122, 123, 124.
Vaguspneumonie 164.
Vasoneurosen:
— Capillarmikroskopie bei 637, 638.
Vasoneurotisch-trophische Störungen in der Ätiologie der Endarteriitis obliterans 619.
Vena cava inferior:
— Anatomie, normale 553; Bulbus venae cavae inferioris 558.
— Pericarditis adhaesiva und 554.
Vena cava superior:
— Pericarditis adhaesiva und 588.
— Verbreiterung des oberen Mediastinalschattens im Röntgenbild bei Stauung der 588.
Venae hepaticae:
— Anatomie, normale 554, 558.
— Pericarditis adhaesiva und 556.
Venen:
— Erweiterung der, beim roten Hochdruck 400.
Venenpuls bei adhäsiver Perikarditis 567.
Venöses Gefäßsystem der Nierenrinde 349; venöser Abfluß des Marklagers 355.
Ventraemon 427, 511.
— Wirkung auf den Blutzucker 436.
Ventriculin 468, 511.
Verdauungstrakt:
— Anämien bei Erkrankungen des 528.
Vesiculäratmen 133.
Viscero-pulmonäre Reflexe 128.
Vitamine 447, 524.
— Antiperniciosaprinzip und 506.
Vitamine:
— Verbrauch, innerer gesteigerter bei Infektionskrankheiten als Ursache des Auftretens von Tetanie und Invagination 265.
Vitamin-B-Komplex:
— „extrinsic factor“ und 523.

Wasserstoffwechsel des gesunden Säuglings 199; beim einfachen Durst (ohne Eiweißzusatz) 200; beim „Eiweißfieber“ 200.

Xerophthalmie, jahreszeitliche Schwankungen 257.

Ziegenmilchanämie:
— experimentelle der Ratte als Test für das Antiperniciosaprinzip 534.
— „extrinsic factor“ und 533.
— Hefepräparate bei 523.
Zuckerfieber 194.
Zwillingsglomeruli 311, 312.

Inhalt der Bände 26—47.

Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Abels, Hans (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut	26	733—773
Alberts, G. G. (Bonn). Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie	43	114—148
Anitschkow, N. [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose	28	1—46
Aoki, Yoshio s. Renjiro Kaneko.		
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System	26	1—118
Ascoli, M. (Palermo) und **U. Carpi** (Mailand). Der gleichzeitig doppelseitige künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Baer, Gustav (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose	28	430—455
Beck, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	30	150—220
Behnke, Heinz (Berlin). Der Infekt des Menschen mit Lamblia intestinalis, seine Klinik und Therapie	39	175—215
Bennhold, Hermann (Hamburg). Die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper	42	273—375
Bernhardt, Hermann (Berlin). Zum Problem der Fettleibigkeit. Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes	36	1—55
Bernuth, Fritz von (Jena). Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter	39	69—142
Bertram, Ferdinand (Hamburg). Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum	43	258—365
Blum, K. (München). Die Psychosen im Kindesalter	44	45—69
Blum, Robert (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Blutdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse	35	255—285
Boekelman, A. J. (Utrecht). Das Ösophagogramm des normalen Herzens	36	91—125
Boenheim, Curt (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten	28	598—637
Boer, S. de (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages	29	391—518
Bókay, Johann von (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau	42	463—634
— (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau	43	428—638
Boller, R. Die Bluttransfusion in der inneren Medizin	45	531—588
Bormann, F. v. Zur Frage der Ätiologie der sogenannten „malignen" („invasiven") Diphtherie	45	433—484
Brugsch, H. Die Klinik der Milzvenenerkrankungen	45	43—78
Boros, J. v. (Budapest). Die Behandlung der Anämien	42	635—740
Bremer, Friedrich Wilhelm (München). Zentralnervensystem und perniziöse Anämie	41	143—201
Brüning, Hermann (Rostock). Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern	44	1—44
Brunner, Alfred (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose	28	390—429
Bruns, O. (Königsberg). Herzgröße und Muskelarbeit	34	201—219
Bürger, Max (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen	34	583—701
Burghard, Erich (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter	34	220—242

	Band	Seite
Caronia, G. (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern	32	119—214
Carpi, U. s. **Ascoli, M.** und **U. Carpi.** Der gleichzeitig doppelseitige künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Chrometzka, Friedrich (Kiel). Der Purinstoffwechsel des Menschen	44	538—591
Claussen, F. (München). Die Diurese der Herzkranken	43	764—839
Creveld, S. van s. I. Snapper.		
Dautrebande, Lucien (Brüssel). Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physiopathologie	40	336—603
Demuth, Fritz (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter	29	90—151
Disselbeck, Leo und **Paul Uhlenbruck** (Köln). Der Brand der Extremitäten	47	606—650
Dollinger, A. (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem	31	373—455
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	28	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen	33	1—62
Doxiades, L. (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems im Kindesalter	35	98—168
Duken, J. und **Runhilt von den Steinen** (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter	34	457—566
— (Jena). Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im Kindesalter	39	344—577
Ebstein, Erich (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie	33	407—503
Eckstein, A. (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter	32	531—591
— (Düsseldorf). Encephalitis im Kindesalter	36	493—662
Engel, Karl und **Tibor Epstein** (Budapest). Die Quecksilberdiurese	40	187—261
Epstein, Tibor s. Karl Engel.		
Eskuchen, Karl (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion	34	243—301
Fetzer, H. Die Anwendung der Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik	45	485—530
Flügel, F. E. (Leipzig). Die Encephalographie als neurologische Untersuchungsmethode	44	327—433
Fraenkel, A. und **R. Thauer** (Heidelberg). Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz	46	208—235
Frank, A. (Mannheim). Die Bedeutung der Vitaminlehre, mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde	38	513—739
Frenckell, Georg (Leningrad). Das sogenannte periphere Herz. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes	37	100—183
Freudenberg, E. (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings	28	580—597
Freund, Walther (Breslau). Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung	40	136—186
Friedjung, Josef K. (Wien). Erziehung und Kinderheilkunde	38	437—466
Fuchs, Hans J. (Berlin). Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr	38	173—271
Gänsslen, Max. Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren	47	275—420
Gantenberg, Robert (Münster i. W.). Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht	30	325—406
Gerlach, Friedrich (Hannover). Das Gallensteinpathogeneseproblem	36	221—303
Gigon, Alfred (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung	30	85—149
Glanzmann, E. (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder	29	65—89

	Band	Seite
Goebel, F. (Halle). Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen	36	126—152
Goldstein, Kurt (Berlin). Über Neuroregulation	42	741—774
Gottschalk, Alfred (Stettin). Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit	36	56—90
Gröer, Fr. v. und **Fr. Redlich** (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe	30	506—535
Gundel, M. (Heidelberg). Die Pneumokokken und das Pneumonieproblem	44	592—654
Günther, Hans (Leipzig). Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom	40	40—135
Gutzeit, Kurt (Breslau). Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnostik	35	1—97
György, P. (Heidelberg). Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie	36	752—966
Haam, E. s. E. Lauda.		
Haberlandt, L. (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages	26	512—576
Habs, Horst (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland	34	567—582
Hamperl, H. und **K. Wallis.** Über renalen Zwergwuchs, ohne und mit renaler Rachitis	45	589—642
Harpuder, Karl (Wiesbaden). Ergebnisse der experimentellen Balneologie	42	100—155
Hartwich, Adolf (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“	26	207—247
— (Frankfurt a. M.). Die gutartigen Albuminurien	38	44—95
— (Frankfurt a. M.). Das Krankheitsbild der Agranulocytose	41	202—256
Heller, H. (Berlin). Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen	36	663—751
Helmreich, Egon (Wien). Der Grundumsatz im Kindesalter	35	604—637
Hirsch, S. (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters	32	215—266
Hoesslin, H. von (Berlin). Der Herztod. Nach elektrokardiographischen Aufnahmen	39	276—343
Hoff, Ferdinand (Erlangen). Blut und vegetative Regulation	33	195—265
— (Königsberg i. Pr.). Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes	46	1—93
Homann, Ernst (Erlangen). Lungenkrebs und Lungensarkom	35	206—285
Isaac, S. (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose	27	423—505
Jacobi, J. und **F. Meythaler.** Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung	45	189—213
Jacobowitz, Leo (Charlottenburg). Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des Scharlachs	41	113—142
Juhasz-Schäffer, A. Das E-Vitamin	45	129—188
Kaczander, Paul (Berlin). Die bakterielle und abakterielle Genese von Pankreaserkrankungen	43	639—666
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen	27	365—422
Kämmerer, Hugo (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen	32	373—424
Kaneko, Renjiro und **Yoshio Aoki** (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan	34	342—456
Kantorowicz, Alfred (Bonn). Grundzüge der Orthodontie	38	467—512
Kartagener, M. (Zürich). Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces	40	262—335
Katz, Georg und **Max Leffkowitz** (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn	33	266—392
Kinkelin, W. M. s. O. v. Verschuer.		
Kirsch, Oskar (Wien). Invagination und Spasmophilie	47	226—274

	Band	Seite
Kisch, Franz (Marienbad) und **Heinrich Schwarz** (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung	27	169—244
— (Wien und Marienbad). Der arterielle Tiefdruck (Hypotonie)	38	96—172
Klinge, Fritz (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung	29	152—212
Klopstock, Alfred (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis	28	211—263
Knipping, H. W. (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung	31	1—34
Koenigsberger, Ernst (Berlin). Angina und Anginose im Kindesalter	35	169—205
Konjetzny, G. E. (Chemnitz). Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum	37	184—332
Kowitz, Hans Ludwig (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung	27	307—364
Krasnogorski, N. I. (Leningrad). Bedingte und unbedingte Reflexe im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik	39	613—730
Krasso, Hugo (Wien). Die Lysolvergiftung	39	153—174
Kreyenberg, Gerhard (Hamburg). Über eine Diphtherieendemie in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931	44	316—326
Kruchen, C. (Münster i. W.). Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie	36	407—493
Kruse, Friedrich (Halle a. S.). Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen	37	333—464
Kühl, G. (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes	34	302—341
Kühn, Richard (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.)	33	174—194
Kylin, E. (Jönköping, Schweden). Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen Glomerulonephritis	36	153—240
Lampe, W. s. Seyderhelm.		
Lauber, Heinrich (Greifswald). Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand	44	678—799
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110
— **E.** und **A. Luger** (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex)	30	377—505
— **E.** und **E. Haam** (Wien). Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel	40	750—813
Lebermann, Ferdinand (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	35	465—518
— (Würzburg). Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung	38	289—436
— (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	42	1—99
Leffkowitz, Max (Berlin) s. Georg Katz.		
Lehmann, Walther (Hamburg). Streptokokkenerkrankungen	40	604—749
Lehndorff, H. und **H. Mautner** (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters	31	456—593
— **Heinrich** und **Emil Schwarz** (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
— — (Wien). Drüsenfieber	43	1—113
Leichtentritt, B. (Breslau). Die rheumatische Infektion im Kindesalter	37	1—99
Lenart, Georg (Budapest). Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters	46	350—451
Levine, Philip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Lewin, Carl (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung	35	286—354
Lucke, Hans (Göttingen). Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung	44	499—537
— (Göttingen). Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon	46	94—150

	Band	Seite
Luger, Alfred und **Ernst Silberstern** (Wien). Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
— **A.** s. Lauda.		
Luisada, Aldo (Neapel). Über Lungendynamik	47	92—184
Mandelstamm, Moritz und **Samuel Reinberg** (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen	34	154—200
Mark, Robert E. (Köln). Untersuchungen über die Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß	42	156—212
— (Köln). Zur normalen und pathologischen Stoffwechselphysiologie der Milz	43	667—763
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehndorff.		
Mayerhofer, E. (Zagreb). Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929	36	241—271
Meyer-Bisch, Robert (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus	32	267—312
Nassau, Erich (Berlin). Die angeborene Syphilis	44	70—213
Nissen, R. (Berlin). Die Behandlung des kindlichen Empyems	39	143—152
Nonnenbruch, W. (Würzburg). Über Diurese	26	119—206
Oehme, Curt (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt	30	1—84
— und **Hermann Paal** (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion	44	214—256
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685
Paal, Hermann, s. **Oehme, Curt,** und **Hermann Paal** (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion	44	214—256
Parade, G. W. Die arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen	45	337—432
Paschkis, K. Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel	45	682—736
Peiper, Albrecht (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings	33	504—605
— Die Atemstörungen der Frühgeburten	40	1—39
Petrén, Karl (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle	28	92—210
Pick, Ludwig (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz)	29	519—627
Pogány, Johann (Budapest). Der Venendruck und seine klinische Bedeutung	41	257—362
Priesel, Richard, und **Richard Wagner** (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit	30	536—730
Quincke, H. (Heidelberg). Klinische Erfahrungen bei der Serumbehandlung der Pneumonie	44	655—677
Raab, W. (Wien). Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes	46	452—555
Rach, Egon (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen	32	464—530
Redlich, Fr. s. Gröer.		
Reinberg, Samuel s. Moritz Mandelstamm.		
Reis, V. van der (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung	27	77—168
Reyher, P. (Berlin). Das Röntgenbild der Thymusdrüse	39	578—612
Rietschel, Hans (Würzburg). Das alimentäre Fieber	47	185—225
Rosenstern, J. (Berlin). Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät	41	789—901
Rosenthal, Felix (Breslau). Die Bedeutung der Leberexstirpation für Pathophysiologie und Klinik	33	63—142
Rudder, B. de (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie)	32	313—372
— (Würzburg). Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren	36	273—324
Ruge, Heinrich (Kiel). Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919—1929)	41	1—112
Runge, Werner (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems	26	351—511

	Band	Seite
Sahli, H. (Bern). Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung	27	1—76
Samson, Kurt (Dortmund). Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie)	41	553—788
Schade, H. (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung	32	425—463
Schenck, Ernst Günther (Heidelberg). Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen	46	269—314
Schiff, Erwin (Berlin). Das Exsiccoseproblem	35	519—603
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes	28	456—579
Schlesinger, E. Das Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen	45	79—128
Schlomka, G. (Bonn). Commotio cordis und ihre Folgen. (Die Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz.)	47	1—91
Schulten, H. (Hamburg). Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder	46	236—268
Schur, Max (Wien). Probleme der adhäsiven Perikarditis	47	548—605
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen	31	165—372
Schwarz, Emil, s. **Lehndorff, Heinrich** und **Emil Schwarz** (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
— — (Wien). Drüsenfieber	43	1—113
— **Heinrich** (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard	29	213—390
Selter, Paul (Solingen). Von „Acrodynie" bis „Encephalitis vegetativa", die Geschichte einer Krankheit	46	315—349
Serio, F. (Palermo). Der gangränöse Lungenabsceß	42	376—462
Seyderhelm, R. und **W. Lampe** (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung	27	245—306
Shimazono, J. (Tokyo). B-Avitaminosis und Beriberi	39	1—68
Silberstern, Ernst s. Luger, Alfred und Ernst Silberstern. Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz	27	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung	32	83—118
Singer, Karl (Wien). Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips	47	421—547
— **S.** (Wien). Die Bronchographie	35	429—464
Snapper, I. und **S. van Creveld** (Amsterdam). Über okkulte Blutungen	32	1—45
Sopp, J. W. (Bonn). Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung	46	151—207
Staub, H. (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus	31	121—164
Steinen, Runhilt von den s. J. Duken.		
Steinitz, Hermann (Berlin). Calcinosis circumscripta („Kalkgicht") und Calcinosis universalis	39	216—275
Stertenbrink, Aloys (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider	33	143—173
Stockinger, W. Das leukocytäre Blutbild und das leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone	45	214—336
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie	26	774—825
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde	29	1—64
Tezner, Otto (Wien). Varicellen	41	363—552
Thiel, Karl (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf	33	393—406

	Band	Seite
Ucko, H. (Berlin). Kropf und Jodmangeltheorie	43	366—427
Uhlenbruck, Paul (Köln) s. **Disselbeck, Leo.**		
Vedder, A. (Amsterdam). Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersche Krankheit)	38	272—354
Verschuer, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen	31	35—120
Volhard, Ernst (Frankfurt a. M.). Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen.	37	465—501
Wagner, Richard s. Priesel.		
Wagner, R. und **E. Nobel.** Die Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter („Milzvenenstenose")	45	1—42
Wallbach, Günter (Berlin). Über einige grundsätzliche Probleme der Leukocytose	44	434—498
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	30	304—376
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle	28	371—389
Wendt, H. (Breslau). Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen	42	213—272
Wernstedt, Wilhelm (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913)	26	248—350
Westergren, Alf (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose	26	577—732
Wildtgrube, F. Zusammenfassung neuerer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens	45	643—681
Wimberger, Hans (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter	28	264—370
Wollenberg, Hans Werner (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage	28	638—656
Wolter, Friedrich (Hamburg). Das epidemische Auftreten der Diphtherie in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brücknerschen Klimaschwankungen	44	257—315
Zappert, J. (Wien). Die Epilepsie im Kindesalter	43	149—257
Ziegler, Kurt (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit	32	46—82
Zinn, W. (Berlin) s. Georg Katz.		
Zipperlen, V. s. O. v. Verschuer.		

II. Sachverzeichnis.

Abdomen, großes, s. Coeliakie.		
Abführmittel:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
— Typhus- und Paratyphusbacillenausscheider s. d.		
Achylia gastrica:		
— Anämie und s. Antiperniciosaprinzip.		
Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freudenberg, Marburg)	28	580—597
Acrodynie s. Encephalitis vegetativa.		
Addison-Biermersche Krankheit, s. Anämie, perniziöse.		
Adrenalin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192
— Insulin s. d.		
Adrenalinmydriasis:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Adynamie s. Coeliakie.		
Agglutination s. Blutgruppen.		
Agone:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		

	Band	Seite
Agranulocytose, Das Krankheitsbild der — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.)	41	202—256
Akinetisch-hypertonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Akrokranio-Dyshämie s. Turmschädel.		
Albuminurien:		
— Die gutartigen — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.)	38	44—95
Alkalireserve:		
— Blutbild s. d.		
Alkalose s. Gaswechsel.		
Alkohol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185—186
Alkoholvergiftung, chronische s. Cholesterinhaushalt.		
Allergiebegriff, Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Aloinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
Alternans s. Herzschlag.		
Aminosäuren:		
— -Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	116—121
Ammenernährung s. Natürliche Ernährung.		
Amputation s. Extremitätengangrän.		
Amyloid und seine Entstehung (G. Domagk, Münster)	28	47—91
Anämie:		
— Behandlung der — (J. v. Boros, Budapest)	42	635—740
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— perniziöse s. Antiperniciosaprinzip.		
— perniziöse s. Milzhämolyse.		
— perniziöse, Pathogenese der — — (A. Vedder, Amsterdam)	38	272—354
— Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder (H. Schulten, Hamburg)	46	236—268
— Zentralnervensystem und perniziöse — (Friedr. Wilh. Bremer, München)	41	143—201
Anaphylaxie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— experimentelle s. Allergische Erkrankungen.		
Angina und Anginosen im Kindesalter (Ernst Koenigsberger, Berlin)	35	169—205
Anomalie, singuläre s. Konstitutionsanomalie.		
Anomaliekomplexe in Zusammenhang mit Turmschädel s. d.		
Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen s. Blutgruppen.		
Antiperniciosaprinzip, Physiologie und Pathologie (Karl Singer, Wien)	47	421—547
Antipyretica:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183
Aorta, Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Apnoe s. Gaswechsel.		
Arhythmia cordis s. Herzschlag.		
Arsenpräparate, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand (Heinrich Lauber, Greifswald)	44	678—799
Arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen (G. W. Parade, Breslau)	45	337—432
Arterieller Hochdruck:		
— Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes (W. Raab, Wien)	46	452—555
Arteriographie:		
— Extremitätenbrand s. d.		
Arteriosklerose:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Altern und Krankheit s. d.		
— Extremitätenbrand s. d.		
Arthritiden:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Asphyxie:		
— Lungendynamik s. d.		

	Band	Seite
Asthma bronchiale:		
— — Allergische Erkrankungen s. d.		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Atembewegungen beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)	32	471—473
Atemferngeräusche beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Atemformen:		
— der Frühgeburten s. d.		
Atemstörungen:		
— der Frühgeburten (Albrecht Peiper, Berlin)	40	1—39
Atemtiefe s. Gaswechsel.		
Atemzentrum:		
— s. Atemstörungen.		
— s. Gaswechsel.		
Atherosklerose, Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg])	28	1—46
Athetose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Atmosphärische Unstetigkeitsschichten und Luftkörperwechsel als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Atmung:		
— der Frühgeburten s. d.		
— s. Gaswechsel.		
— nach der Geburt und während des Sterbens s. Atemstörungen.		
— Kreislauf und s. Perikarditis, adhäsive.		
Atophan:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Atropin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	260
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	193
Aufbau des Atemzentrums s. Atemstörungen.		
Augenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Augenheilkunde s. Cholesterinhaushalt.		
Augensymptome s. Encephalitis epidemica.		
Auskultation s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Auslöschphänomen, Die Rolle des — in Theorie und Praxis des Scharlachs (Leo Jacobowitz, Charlottenburg)	41	113—142
Auswurf s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Avitaminosen:		
— Brusternährung und s. Invagination und Spasmophilie.		
— s. Coeliakie.		
Azidose s. Gaswechsel.		
Babinskisches Phänomen im Kindesalter s. Geburtstrauma.		
Bäder s. Gaswechsel.		
Balneologie:		
— Ergebnisse der experimentellen — (Karl Harpuder, Wiesbaden)	42	100—155
— Thermometrie s. d.		
Bartonellenanämie:		
— Antiperniciosaprinzip s. d.		
Bauchhöhle, Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Bauchspeicheldrüse s. Grundumsatz.		
B-Avitaminosis und Beriberi (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Benzidinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Beriberi, B-Avitaminosis und — (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Bertinische Säule s. Nieren (Gefäßaufbau).		
Bestrahlung, Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leffkowitz)	33	333—336
Bewußtsein des Neugeborenen s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Bilirubin:		
— Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien)	34	57—66

	Band	Seite
Bleivergiftung:		
— Klinik der, als Grundlage ihrer Begutachtung (Carl Lewin, Berlin)	35	286—354
Block im Atemzentrum.		
— s. Atemstörungen.		
Blut:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
— Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
— Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Suspensionsstabilität, s. Senkungsreaktion.		
— transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg)	34	302—341
— Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
— Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes (F. Hoff, Königsberg)	46	1—93
Blutanalyse s. Gaswechsel.		
Blutbestandteile, klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon, Basel)	30	85—149
Blutbild:		
— Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetesacidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
— Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
— Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
— parasympathicotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	255—258
— Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
— Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
— Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
— Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	210—214
— Tetanie s. d.		
— Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Blutbildende Organe, pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	207—210
Blutdruck, Blutcholesterinspiegel und s. Cholesterinhaushalt.		
Blutdruckkrankheit s. Hypertension.		
Blutfarbstoffderivate im Stuhl, Eigenschaften der (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Blutgerinnung:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der —, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Blutgruppen:		
— menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New York)	34	111—153
— Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche.		
Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Blutkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Blutmauserung und **Urobilinstoffwechsel** (K. Paschkis, Wien)	45	682—736
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Blutmorphologie s. Blut.		
Blutstrom s. Herz.		
Blutströmung s. Arterielle Blutströmung.		

	Band	Seite
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	**34**	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	**30**	150—220
— s. Coeliakie.		
Bluttransfusion in der inneren Medizin (R. Boller, Wien)	**45**	531—588
Blutungen, intrakranielle Neugeborener s. Geburtstrauma.		
— okkulte (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	**32**	1—45
Blutuntersuchung:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Blutzuckerspiegel:		
— Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau).	**33**	85—89
Blutzusammensetzung:		
— s. Quecksilberdiurese.		
— Wirkung der Quecksilberdiuretica auf die.		
Bolus alba:		
— — Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Bothriocephalus-Perniciosa s. Antiperniciosaprinzip.		
Bronchialasthma s. Lungendynamik.		
Bronchialdrüsenschwellung, syphilitische, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchialdrüsentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— stenosierende, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchiektasie:		
— Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena)	**34**	457—566
— Lungendynamik s. d.		
Bronchiektasien im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchitiden s. Lungendynamik.		
Bronchitis capillaris im Säuglingsalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchographie (S. Singer, Wien)	**35**	429—464
Bronchopneumonie s. Lungendynamik.		
Brustdrüsen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	43—44
Brusternährung, indirekte s. Natürliche Ernährung.		
Brusthöhle, Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Brustkind s. Natürliche Ernährung.		
Brustwandtraumen, stumpfe s. Commotio cordis.		
Calcinosis circumscripta („Kalkgicht") und Calcinosis universalis (Hermann Steinitz, Berlin)	**39**	216—275
Calciumtherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Campolon:		
— Antiperniciosaprinzip s. d.		
Capillarektasien s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Capillaren:		
— Quellungsphysiologie s. d.		
Capillarmikroskopie:		
— Extremitätenbrand s. d.		
Carcinom:		
— Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam)	**30**	304—376
— Krebsforschung s. d.		
— Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	54—60
— Tumoren s. d.		
Castlescher Versuch s. Antiperniciosaprinzip.		
Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	**37**	333—464
Cerebrospinalflüssigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Chemotherapie s. Carcinom.		
Chinin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	184
Chirurgie s. Blutkörperchensenkung.		

	Band	Seite
Chloroform, interne Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Cholesterin:		
— Chemie des s. Cholesterinhaushalt.		
— pharmakologische Bedeutung s. Cholesterinhaushalt.		
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten (Max Bürger, Kiel)	34	689—690
Cholesterinhaushalt beim Menschen (Max Bürger, Kiel)	34	583—701
Cholesterinspiegel des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
Cholesterinurie s. Cholesterinhaushalt.		
Choleval:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie (G. G. Alberts, Bonn)	43	114—148
Chorea s. Extrapyramidales motorisches System.		
Coeliakie (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Coma diabeticum, Pathogenese und Prognose des —— (Ferdinand Bertram, Hamburg)	43	258—365
Commotio cordis und ihre Folgen (G. Schlomka, Bonn)	47	1—91
Cyanose s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Darm:		
— Fettresorption aus dem — und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)	42	213—272
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	27—30
Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald)	27	77—168
Darminvagination im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg)	34	220—242
Darmschleimhautextrakt s. Antiperniciosaprinzip.		
Dekompensation s. Gaswechsel.		
Delirium tremens s. Cholesterinhaushalt.		
Dentale Infektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Desensibilisierung:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Dextrokardie (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad)	34	154—200
Diabetes s. a. Zuckerkrankheit.		
Diabetes, Traumatische, mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung (J. Jacobi, Bonn und F. Meythaler, Rostock)	45	189—213
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petrén, Lund [Schweden])	28	92—210
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Cholesterinhaushalt s. d.		
— — im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— — Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen)	32	267—312
Diabetesacidose:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
Diabetesgangrän s. Extremitätenbrand.		
Diät s. Coeliakie.		
Diathermiebehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Diathese, allergische, s. Allergische Erkrankungen.		
Dicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Digitaliswirkung s. Strophanthininjektion, intravenöse.		
Diphtherie:		
— Ätiologie der sogenannten „malignen" („invasiven") (F. v. Bormann, Würzburg)	45	433—484
— Das epidemische Auftreten der — in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brücknerschen Klimaschwankungen (Friedrich Wolter, Hamburg)	44	257—315
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	42	463—634
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	43	428—638
— Zivilisationsseuchen s. d.		

	Band	Seite
Diphtherieendemie, Eine — in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931 (Gerhard Kreyenberg, Hamburg)	44	316—326
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	26	119—206
— der Herzkranken (F. Claussen, München)	43	764—839
Dreitagefieberexanthem, kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Drillinge s. Zwillingsforschung.		
Drüsenfieber (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien)	42	775—888
— (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien)	43	1—113
Duodenalsaft, Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Duodenalsondierung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Duodenum, Röntgenuntersuchung s. Zwölffingerdarm.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und — (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)	26	733—773
Dyskranio-Dysopie s. Turmschädel.		
Dyskranio-Dysphalangie s. Turmschädel.		
Dysplasia osteoneuro-endocrina s. Turmschädel.		
Dyspnoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
Dyspnoeformen, experimentelle s. Lungendynamik.		
Eigenbluttherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Eisenablagerung s. Milz.		
Eisenausscheidung s. Milz.		
Eisengehalt s. Milz.		
Eisenstoffwechsel:		
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Die Beziehungen der Milz zum — (E. Lauda und E. Haam, Wien)	40	750
Eiweiß:		
— Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen (E. G. Schenck, Heidelberg)	46	269—314
Eklampsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Elektrokardiographie s. Dextrokardie.		
Embolektomie s. Extremitätenbrand.		
Embolie, arterielle s. Extremitätenbrand.		
Empfänglichkeit:		
— Durchseuchungsproblem s. d.		
Emphysem, mediastinales, im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Empyem, Die Behandlung des kindlichen — (R. Nissen, Berlin)	39	143—152
Encephalitis epidemica in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan])	34	342—456
Encephalitis im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
Encephalitis vegetativa:		
— Von „Acrodynie" bis „Encephalitis vegetativa", die Geschichte einer Krankheit (P. Selter, Solingen)	46	315—349
Encephalogramme, Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen — (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Encephalographie, s. a. Liquordiagnostik.		
— Die — als neurologische Untersuchungsmethode (F. E. Flügel, Leipzig)	44	327—433
Encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
Endarteriitis obliterans s. Extremitätenbrand.		
Endocarditis lenta s. Streptokokkenerkrankungen.		
Endokrine Drüsen:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191—192
Endothorakale raumverdrängende Gebilde s. Röntgendiagnostik.		
Enterale Infekte s. Coeliakie.		
Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825

	Band	Seite
Entzündungen:		
— akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . .	**33**	47—54
Entzündungsödeme s. Ödementstehung.		
Ephedrin:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Epilepsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
— Die — im Kindesalter (J. Zappert, Wien)	**43**	149—257
Epituberkulöse Infiltration der kindlichen Lunge s. Röntgendiagnostik.		
Erblichkeit des Turmschädels s. d.		
Erbrechen s. Encephalitis epidemica.		
Ergosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Ergotismus s. Extremitätenbrand.		
Ernährung:		
— einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	243
— s. Natürliche Ernährung.		
Ernährungsstörung s. Natürliche Ernährung.		
Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, Acidoseproblem bei s. Acidoseproblem.		
Ersatzkohlenhydrate, Die Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit (Alfred Gottschalk, Stettin)	**36**	56—90
Erysipel s. Streptokokkenerkrankungen.		
Erythrocyten:		
— Milzhämolyse s. d.		
— Senkungsgeschwindigkeit s. Senkungsreaktion.		
Erythrocytenresistenz, osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)	**27**	506—545
Erythrokonten (Schilling) s. Antiperniciosaprinzip.		
Erythrophagocytose in der Milz s. Milzhämolyse.		
Erziehung:		
— s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
— **und Kinderheilkunde** (Josef K. Friedjung, Wien)	**38**	437—466
Exanthema subitum (criticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	**29**	65—89
Exsiccoseproblem (Erwin Schiff, Berlin)	**35**	519—603
Extrapyramidales motorisches System und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel)	**26**	351—511
Extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen (H. Heller, Berlin)	**36**	663—751
Extrasystolen s. Herzschlag.		
Extremitätenbrand (Leo Disselbeck und Paul Uhlenbruck, Köln) . . .	**47**	606—650
Extrinsic factor s. Antiperniciosaprinzip.		
Facies coeliaca s. Coeliakie.		
Faeces (s. auch Stuhl):		
— Blutungen, okkulte s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Pufferung der — s. Wasserstoffionenkonzentration	**40**	296
Farbreaktionen des Cholesterins s. Cholesterinhaushalt.		
Farbstoffe:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	185
Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.		
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland (Horst Habs, Kiel)	**34**	567—582
Fettleibigkeit, Problem der — (Hermann Bernhardt, Berlin)	**36**	1—55
Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)	**42**	213—272
Fettsucht:		
— endokrine; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der — und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	**36**	325—406
Fieber:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Fieber s. Grundumsatz.		
Fieber, alimentäres (Hans Rietschel, Würzburg)	**47**	185—225

	Band	Seite
Fieberlehre s. Thermometrie.		
Finger s. Trommelschlegelfinger.		
Flimmern des Herzens s. Herzschlag.		
Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg)	28	211—263
Fokale Infektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Forensische Bedeutung des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin)	31	431
Formaldehydpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Fremdkörper s. Luftwege.		
Fremdkörperpneumonie im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Frostbrand s. Extremitätenbrand.		
Früchte, unreife s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Frühgeburten:		
— Atemstörungen der — (Albrecht Peiper, Berlin)	40	1—39
Frühsterblichkeit:		
— s. Atemstörungen.		
Gähnen bei Frühgeburten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Galle:		
— Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
— Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	180—182
Gallenabsonderung:		
— Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
Gallenbildung:		
— Theorien der (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	178—180
Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	125—138
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
Gallensekretion:		
— Medikamente und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—186
Gallensteinleiden:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Gallensteinpathogeneseproblem (Friedrich Gerlach, Hannover)	30	221—303
Gallentreibende Mittel, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Gallenwegserkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Gangrän s. Extremitätenbrand.		
Gangränöser Lungenabsceß, s. Lungenabsceß.		
Gasanalyse s. Gaswechsel.		
Gasaustausch s. Gaswechsel.		
Gastroskopie:		
— im Rahmen der klinischen Magen-Diagnostik (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Gaswechsel, Der — in den Lungen und in den Geweben (L. Dautrebande, Brüssel)	40	336
— s. Insulin.		
Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Gauchersche Krankheit und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Splenomegalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin)	29	519—627
Geburtshilfe s. Blutkörperchensenkung.		
Geburtstrauma s. Neugeborene.		
— und Turmschädel s. d.		
— Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
Gedächtnis s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gefäße:		
— Coeliakie s. d.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Gehirn:		
— Geburtstrauma s. d.		

	Band	Seite
Gehirn:		
— Sklerosen des kindlichen s. Geburtstrauma.		
— Ventrikel, encephalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
— Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	533—534
Gehörsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gelbsucht, Zehn Jahre — in der Marine (1919—1929) (Heinrich Ruge, Kiel)	41	1—112
Gelenktuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Genitalcarcinom des Weibes s. Blutkörperchensenkung.		
Genitalorgane:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf)	33	24—27
Gerinnungskomponenten des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
Geruchssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschmackssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschwülste:		
— bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
Geschwürsbildung, Die entzündliche Grundlage der typischen — im Magen und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Gesichtssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gewebe s. Gaswechsel.		
Gewebsexplantate:		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	60—61
Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Gewichtskatastrophen s. Coeliakie.		
Ghonscher Herd:		
— — Röntgendiagnostik s. d.		
Gicht:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Glomerulonephritis, Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen — (E. Kylin, Jönköping-Schweden)	36	153—240
Glomerulonephritis s. Hochdruck, arterieller.		
Glykogenspeicherungskrankheit (v. Gierke) s. Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel.		
Gonorrhöe:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Granulom, malignes s. Lymphogranulomatose.		
Gravidität:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Graviditätsperniciosa s. Antiperniciosaprinzip.		
Grenzstrangexstirpation s. Extremitätenbrand.		
Grundumsatz:		
— s. a. Fettleibigkeit, Fettsucht, Gaswechselbestimmungen, Hyperthyreosen.		
— und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
— im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
— s. a. Nebenschilddrüsenfunktion.		
Guajakprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Gynäkologie s. Blutkörperchensenkung.		
Hämateinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Hämoglobinaufbau s. Milz.		
Hämoglobinresistenz nach Splenektomie s. Milzhämolyse.		
Hämolyse:		
— Milzhämolyse s. d.		
Hämophilie (Hans Opitz, Berlin)	29	628—685
Hämoptoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten s. Blutkörperchensenkung.		
Hängelippe, angeborene s. Geburtstrauma.		

	Band	Seite
Harn:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Harnsäure:		
— -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau)	33	110—116
— -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.		
Harnsäureproblem, Das — und seine klinische Bedeutung (Hans Lucke, Göttingen)	44	499—537
Harnstoffbildung:		
— Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	103—110
Harnstoffieber s. Fieber, alimentäres.		
Harnuntersuchung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Haut:		
— Cholesterinausscheidung durch die s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesteringehalt s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Hautallergie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hautfette, Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Hautkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Hautreize:		
— Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Hauttemperatur s. Thermometrie.		
Heilquellen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heilstättenbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heine-Medinsche Krankheit s. Poliomyelitis acuta.		
Hemispasmus, angeborener der Unterlippe s. Geburtstrauma.		
Heredität:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— der Blutgruppenmerkmale s. Blutgruppen.		
Herpetische Manifestationen (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien)	30	377—505
„Herterbauch" s. Coeliakie.		
Herz:		
— Coeliakie s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— -Mißbildungen, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
— Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	41—42
— Das sogenannte periphere —. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes (Georg Frenckell, Leningrad)	37	100—183
Herzarhythmie s. a. Herzschlag.		
Herzflimmern s. Herzschlag.		
Herzgröße:		
— Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
— Radiologische Untersuchungen über die — im Kindesalter (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
Herzhypertrophie, dilatative (O. Bruns, Königsberg)	34	217—218
Herzinsuffizienz:		
— Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg)	46	208—235
Herzkranke, Diurese der — (F. Claussen, München)	43	764—839
Herzmassage, direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.)	33	393—406
Herzschlag, unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam)	29	391—518
— Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck)	26	512—576
Herzschlagvolumen und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien)	27	169—244

	Band	Seite
Herztod, nach elektrokardiographischen Aufnahmen (H. von Hoesslin, Berlin)	39	276—343
Heufieber:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hexal:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hilusdrüsen, Verkäsung intrapulmonaler s. Röntgendiagnostik.		
Hirntätigkeit des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
Hochdruck, arterieller, zentrogene Formen des (W. Raab, Wien)	46	452—555
Hoden s. Genitalorgane.		
Hodgkinsche Krankheit s. Lymphogranulomatose.		
Hormonal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hormone:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261
Hunger s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Husten s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hydrocephalus:		
— Geburtstrauma s. d.		
— internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	351—354
— internus, Encephalographie s. d.		
Hyperbilirubinämie, Über die hämatogene — und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Hypercholesterinämie:		
— diabetische s. Cholesterinhaushalt.		
— Nebennieren und s. Cholesterinhaushalt.		
— nephrotische, Genese der s. Cholesterinhaushalt.		
Hyperglykämien, Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entleberten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	95—96
Hyperkinetisch-dystonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Hyperpnoe s. Gaswechsel.		
Hypertension:		
— Krankheitsbild der genuinen [Blutdruckkrankheit] (Robert Blum, Augsburg)	35	255—285
— s. Nieren (Gefäßaufbau).		
Hyperthyreosen, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der — (Robert Gantenberg, Münster, i. W.)	36	325—406
Hypophyse:		
— Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon (H. Lucke, Göttingen)	46	94—150
Hypophyse s. Grundumsatz.		
Hypotonie, s. Tiefdruck, arterieller.		
Idioten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Ikterus:		
— s. a. Gelbsucht.		
— hämolytischer; Blutkörperchensenkung s. d.		
— — s. Milzhämolyse.		
— Neugeborene s. Geburtstrauma.		
— Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen — der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Immobilisation s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Indizien, metrische:		
— des Turmschädels s. d.		
Infantilismus, Herters intestinaler s. Coeliakie.		
— pankreatischer s. Coeliakie.		
Infektion, Die rheumatische — im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
Infektion, dentale fokale s. Streptokokkenerkrankungen.		
Infektionen:		
— Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle)	36	126—152
— Leukocyten s. d.		
— Milz und s. Milzhämolyse.		

	Band	Seite
Infektionserreger:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	262
Infektionsabwehr:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der — (Hans J. Fuchs, Berlin)	**38**	173—271
Infektionskrankheiten:		
— akute; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— chronische; Blutkörperchensenkung s. d.		
— nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boenheim, Berlin)	**28**	598—637
Innere Sekretion:		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
Innersekretorische Organe, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	44—47
Insulin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	191
— peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	100—102
— und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel)	**31**	121—164
Insulinbehandlung:		
— Diabetes mellitus s. d.		
— Extremitätenbrand s. d.		
Intelligenz s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Intoxikation:		
— Fieber, alimentäres s. d.		
— gastrointestinale s. Antiperniciosaprinzip.		
Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.		
Intrinsic factor s. Antiperniciosaprinzip.		
Invagination:		
— Spasmophilie und (Oskar Kirsch, Wien)	**47**	226—274
Ischias:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Isoagglutination s. Blutgruppen.		
Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Jodmangeltheorie, Kropf und — (H. Ucko, Berlin)	**43**	366—427
Jodpräparate, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Kalkgicht, s. Calcinosis universalis.		
Kalomeldiurese s. Quecksilberdiurese.		
Kardiovasculäres System:		
— Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	**35**	98—168
Keimdrüsen s. Grundumsatz.		
Kernigsches Symptom s. Encephalitis epidemica.		
Kernschwund, infantiler s. Geburtstrauma.		
Keuchhusten, Ätiologie und Pathogenese (F. Wildtgruber, Berlin)	**45**	643—681
Keuchhustenlunge s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— s. Röntgendiagnostik.		
Kinderheilkunde:		
— Erziehung und — (Josef K. Friedjung, Wien)	**38**	437—466
Kinderlähmung s. Poliomyelitis acuta.		
Kindertuberkulose, Die Beeinflussung der — durch hinzutretende Infektionen (F. Goebel, Halle)	**36**	126—152
Kindesalter:		
— Angina und Anginosen (E. Koenigsberger, Berlin)	**35**	169—205
— Bedingte und unbedingte Reflexe im — und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	**39**	613—730
— Cerebrale Krankheiten des — in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	**37**	333—464
— Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	**30**	536—730
— Encephalitis im — (A. Eckstein, Düsseldorf)	**36**	493—662
— Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.		

	Band	Seite
Kindesalter:		
— Die Epilepsie im — (J. Zappert, Wien)	43	149—257
— Grundumsatz (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems (L. Doxiades)	35	98—168
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im — (J. Duken, Jena)	39	344—577
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
— Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im — (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
— Die rheumatische Infektion im — (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
— Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Kleinhirn s. Geburtstrauma.		
Klimakterium:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knochen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Knochenmark:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— -Tätigkeit, Milz und s. Milzhämolyse.		
Knochensystem s. Coeliakie.		
Knochentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knorpel:		
— Rippenknorpel s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Kochsalzfieber s. Fieber, alimentäres.		
Kohlehydrate s. a. Ersatzkohlenhydrate und Zuckerkrankheit.		
Kohlehydratstoffwechsel:		
— Hypophysenvorderlappen und (Hans Lucke, Göttingen)	46	94—150
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
Kohlensäure s. Gaswechsel.		
Kompensation s. Gaswechsel.		
Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
Konstitution:		
— Coeliakie s. d.		
— Extremitätenbrand s. d.		
— Herzgröße s. d.		
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Konstitutionsanomalie:		
— Turmschädel als — (Hans Günther, Leipzig)	40	40
Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen (E. Schlesinger, Frankfurt a. M.)	45	79—128
Kopfschmerz:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Koprosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Kreatinstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121
Krebs:		
— Carcinom s. d.		
— Tumoren s. d.		
Krebsentwicklung s. Altern und Krankheit.		
Krebsforschung, experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig)	29	152—212
Kreislauf:		
— Atmung und s. Perikarditis, adhäsive.		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Herzmassage s. d.		
Kreislaufuntersuchung s. Arterielle Blutströmung.		
Kribbelkrankheit s. Extremitätenbrand.		
Kriegslymphocystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244

	Band	Seite
Kropf s. a. Struma.		
— und Jodmangeltheorie (H. Ucko, Berlin)	43	366—427
Kupferpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Lage- und Bewegungssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Lähmungen:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Laktagoga s. Natürliche Ernährung.		
Lamblia intestinalis, Der Infekt des Menschen mit — —. Seine Klinik und Therapie (Heinz Behnke, Berlin)	39	175—215
Leber:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	30—33
Lebererkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Leberexstirpation, Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau)	33	63—142
Leberextrakt:		
— therapeutisch wirksamer, s. Anämie, perniziöse.		
Leberfunktion s. Encephalitis epidemica.		
Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.)	27	423—505
Leberpuls s. Perikarditis, adhäsive.		
Lebertherapie s. Antiperniciosaprinzip.		
Lepra:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Leukocyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Leukocytäres Blutbild und die **leukopoetischen Gewebe** als dunktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone (W. Stockinger, Kiel)	45	214—336
Leukocytose, Einige grundsätzliche Probleme der — (Günter Wallbach, Berlin)	44	434—498
Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.		
Lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.		
Liquor cerebrospinalis bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin)	31	420—423
— — s. Encephalitis epidemica.		
Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie) (Kurt Samson, Dortmund)	41	553—788
Littlesche Krankheit s. Geburtstrauma.		
Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Luftwege:		
— Fremdkörper beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Lunge s. Gaswechsel.		
Lungen:		
— Miliartuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Lungenabsceß, Der gangränöse — (F. Serio, Palermo)	42	376—462
Lungenabscesse im Kindesalter s Röntgendiagnostik.		
Lungendynamik (Aldo Luisada, Neapel)	47	92—184
Lungenemphysem s. Lungendynamik.		
Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik der kindlichen (E. Rach, Wien)	32	464—530
Lungengangrän im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenkollaps s. Lungendynamik.		
Lungenkrebs und Lungensarkom (Ernst Homann, Erlangen)	35	206—285

	Band	Seite
Lungentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären — im Kindesalter (J. Duken, Jena)	39	344—577
— operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München)	28	390—429
— operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München)	28	430—455
Lymphdrüsen s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
Lymphogranulomatose:		
— (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)	32	46—82
— Klinik der —, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Lysolvergiftung (Hugo Krasso, Wien)	39	153—174
Magen s. Coeliakie.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im — und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Magencarcinom:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Magendarmtrakt, Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
Magendiagnostik, Gastroskopie im Rahmen der klinischen (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Magenkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Magentherapie s. Antiperniciosaprinzip.		
Magenuntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Mal perforant s. Extremitätenbrand.		
Malachitgrünprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Malaria:		
— Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Marasmus senilis s. Altern und Krankheit.		
Masern:		
— Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom)	32	119—214
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Masernprophylaxe, gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröer und Friedr. Redlich, Lemberg)	30	506—535
Massage:		
— Herz- s. d.		
Mastdarm:		
— Thermometrie s. d.		
Maximalthermometer s. Thermometrie.		
Mediastinaltumoren im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinitis inferior beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinum:		
— Emphysem s. d.		
Medulla oblongata s. Geburtstrauma.		
Meningitis:		
— epidemica s. Encephalographie.		
— purulenta s. Encephalographie.		
— tuberculosa s. Encephalographie.		
Menthol:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Methylenblau:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Mienenspiel des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Migräne:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Mikrocephalie s. Geburtstrauma.		
Milchfehler s. Natürliche Ernährung.		

	Band	Seite
Milchverdauung im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin)	29	90—151
Miliartuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Milz:		
— Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel (E. Lauda — E. Haam, Wien)	40	750
— Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
— Infektionen und s. Milzhämolyse.		
— Lipoidzellenhyperplasie, diabetische, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Zur normalen und pathologischen Stoffwechselphysiologie der — (Robert E. Mark, Köln)	43	667—763
Milzhämolyse, Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzhämolysine s. Milzhämolyse.		
Milzvenenerkrankungen, (H. Brugsch, Leipzig)	45	43—78
Milzvenenstenose, Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter (I. Nobel und R. Wagner, Wien)	45	1—42
Mineralstoffwechsel:		
— Diabetes mellitus s. d.		
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188
Mißbildungen des Gehirns s. Geburtstrauma.		
Mißgeburten, großhirnlose s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Monocytenfrage und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin)	28	638—656
Morbus Biermer, Milz als hämolytisches Organ bei s. Milzhämolyse.		
Morphinismus:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Mumifikation s. Extremitätenbrand.		
Mundschleimhaut s. Coeliakie.		
Muskelaktion:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der — und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Muskelarbeit:		
— Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
Muskelatrophie, progressive (A. Dollinger, Berlin)	31	444—445
Muskelextraktbehandlung s. Extremitätenbrand.		
Muskelglykogen, Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	90—93
Muskeltonus s. Encephalitis epidemica.		
Muskulatur:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	42—43
Myatonia congenita s. Geburtstrauma.		
Myorhythmische Zuckungen s. Extrapyramidales motorisches System.		
Nackensteifigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Nahrungseiweiß, Wärmemehrung nach — (Robert E. Mark, Köln)	42	156—212
Nahrungsmittelidiosynkrasien s. Allergische Erkrankungen.		
Nahrungswirkung, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen —, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Natrium bicarbonicum:		
— — -Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
Natrium salicylicum:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—183
Natürliche Ernährung:		
— Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung (W. Freund, Breslau)	40	136
Nebennieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		

	Band	Seite
Nebennierenexstirpation s. Extremitätenbrand.		
Nebenschilddrüse:		
— Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters (G. Lenart, Budapest)	**46**	350—451
Neosalvarsan:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Nephritis:		
— chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle)	**26**	207—247
— s. a. Glomerulonephritis.		
— s. a. Nieren (Gefäßaufbau).		
Nephritiden, Blutcholesteringehalt bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nephrosen, Blutcholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Neptal s. Quecksilberdiurese.		
Nerven:		
— periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	44
Nervensystem:		
— Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	192—193
— vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	207—210
— vegetatives s. Encephalitis epidemica.		
Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten (Curt Boenheim, Berlin)	**28**	598—637
Neugeborene:		
— Geburtstrauma s. d.; s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
— Die hämatogene Hyperbilirubinämie und der hämato-hepatogene Ikterus der — (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	**37**	465—501
Neugeborenenfieber s. Fieber, alimentäres.		
Neurologie s. Blutkörperchensenkung.		
Neuropathie s. Coeliakie.		
Neuro- und Psychopathie s. Geburtstrauma.		
Nicotinabusus s. Extremitätenbrand.		
Nieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Gefäßaufbau, feinerer, gesunder und kranker menschlicher (Max Gänsslen)	**47**	275—420
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	33—41
Nierenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
— Ödementstehung s. d.		
Nierenfunktionsprüfungen (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	**35**	465—518
— — —	**42**	1—99
Nierensklerosen, Cholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Novasurol s. Quecksilberdiurese.		
Novurit s. Quecksilberdiurese.		
Ödem:		
— Coeliakie s. d.		
— Quinckesches s. Allergische Erkrankungen.		
Ödementstehung, Quellungsphysiologie und (H. Schade, Kiel)	**32**	425—463
Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten (Curt Oehme, Bonn a. Rh.)	**30**	1—84
Ösophagogramm des normalen Herzens (A. J. Boekelmann, Utrecht)	**36**	91—125
Olivenöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	189
Orthodontie:		
— Grundzüge der — (Alfred Kantorowicz, Bonn).	**38**	467—512
Osteoporose s. Coeliakie.		
Ovarien s. Genitalorgane.		
Ovogal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Pädiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Padutin s. Extremitätenbrand.		
Pankreas s. Coeliakie.		

	Band	Seite
Pankreasdiabetes:		
— Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	96—100
Pankreaserkrankungen, Die bakterielle und abakterielle Genese von — (Paul Kaczander, Berlin)	**43**	639—666
Pankreasfunktionsprüfung, Ergebnisse und Methoden der (Hans Simon, Berlin)	**32**	83—118
Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes s. Cholesterinhaushalt.		
Paralysis agitans s. Extrapyramidales motorisches System.		
Parathyreoidin s. Insulin.		
Paratyphusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.)	**33**	143—173
Parenterale Infekte s. Coeliakie.		
Parkinsonismus s. Encephalitis epidemica.		
Peribronchitis, schwielige tuberkulöse beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Perikarditis, adhäsive, Probleme der (Max Schur, Wien)	**47**	548—605
Perkussion s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Perniziöse Anämie, s. Anämie.		
Pfefferminzöl:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	185
Phenolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Phlorrhizin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	186
Phthisis praecox beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Phytotoxischer Index von Macht s. Antiperniciosaprinzip.		
Pilocarpin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	259—260
Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	**36**	241—272
Pituitrin s. Insulin.		
Pleura:		
— Verwachsung und Schrumpfung der s. Röntgendiagnostik	**32**	481—485
Pleurale Ergüsse bei Kindern s. Röntgendiagnostik.		
Pleuritis:		
— adhaesiva beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropulmonale Schrumpfung s. Röntgendiagnostik.		
— **Schwartenbildung** beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pneumokokken und Pneumonieproblem (M. Gundel, Heidelberg)	**44**	592—654
Pneumonie:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— lobäre im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
— Serumbehandlung der — (H. Quincke, Heidelberg)	**44**	655—677
Pneumothoraxbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Poliomyelitis acuta, epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm)	**26**	248—350
Polyarthritis rheumatica s. Streptokokkenerkrankungen.		
Polycythämie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Polyglobulie s. Antiperniciosaprinzip.		
Porencephalie s. Geburtstrauma.		
Proteinkörpertherapie s. Extremitätenbrand.		
Prothrombin:		
— Die Rolle des — bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	**38**	173—271
Pseudoascites s. Coeliakie.		
Pseudobulbärparalyse, infantile s. Geburtstrauma.		
Pseudohypogalaktie s. Natürliche Ernährung.		
Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Psychiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Psychopathologie, Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	**26**	774—825
Psychosen im Kindesalter (K. Blum, München)	**44**	45—69
Pubertät, Über die körperliche Entwicklung in der — (J. Rosenstern, Berlin)	**41**	789—901

	Band	Seite
Puerperalinfektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Pufferung:		
— s. Gaswechsel.		
— der Faeces s. **Wasserstoffionenkonzentration**	**40**	296
Pulsuntersuchung s. Sphygmobolometrie.		
Pulsus alternans s. Herzschlag.		
Purinstoffwechsel, Der — des Menschen (Friedrich Chrometzka, Kiel)	**44**	538—591
Pyramidonprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Quecksilberdiurese (K. Engel und T. Epstein, Budapest).	**40**	187
Quecksilberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	184—185
Quellungsödeme s. Ödementstehung.		
Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel)	**32**	425—463
Quotient, respiratorischer s. Gaswechsel.		
Rachitis:		
— Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien)	**28**	264—370
— und Tetanie, Behandlung und Verhütung der — (P. György, Heidelberg)	**36**	752—966
— Thorax s. d.		
Rassenkonstitution, Beziehungen des Turmschädels (s. d.) zur —		
Rattenbißkrankheit s. Sodoku.		
Raynaudsche Krankheit:		
— Extremitätenbrand s. d.		
Reflexe:		
— Bedingte und unbedingte — im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	**39**	613—730
— Encephalitis epidemica **s. d.**		
— Hirntätigkeit des Säuglings s. d.		
Regulation:		
— der Atmung s. Gaswechsel.		
— der Wasserstoffionenkonzentration s. d. und s. Gaswechsel.		
Reid-Hunt-Reaktion (Curt Oehme und Hermann Paal, Heidelberg) .	**44**	214—256
Resorption:		
— Cholesterin- s. Cholesterinhaushalt.		
Respiratorischer Quotient, Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	93—95
Reststickstoff:		
— Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung (J. W. Sopp, Bonn)	**46**	151—207
Reticulocytenkrise s. Antiperniciosaprinzip.		
Reticuloendothelialsystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	**26**	1—118
Rheumatische Infektion im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau) . .	**37**	1—99
Rheumatismus s. Streptokokkenerkrankungen.		
Rhodaminreaktion:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Rippenknickung, skorbutische beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Rippenknorpel, Cholesteringehalt des **s.** Cholesterinhaushalt.		
Rippenkrümmung, abnorme im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Röntgenbehandlung:		
— Asthma bronchiale s. d.		
— Lymphogranulomatose s. d.		
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	1—62
Röntgendiagnostik:		
— Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien)	**32**	464—530
— Lymphogranulomatose s. d.		
— Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	**28**	371—389
Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik (H. Fetzer, Köln) . .	**45**	485—530
Röntgenstrahlenwirkung:		
— Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	10—12

	Band	Seite
Röntgenstrahlenwirkungen:		
— Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	61
Röntgentherapie, Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der — (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
Röntgenuntersuchung:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— Duodenum s. Zwölffingerdarm.		
— Herzgröße s. d.		
Salicylsäure:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Salmiakacidose, Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
Salol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183—184
Salvarsan, s. a. Gelbsucht und Syphilis.		
Salyrgan s. Quecksilber.		
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanocrysinserum Möllgaard, Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Saponinanämie, experimentelle s. Antiperniciosaprinzip.		
Satellitsystolen s. Herzschlag.		
Saturnismus s. Hochdruck, arterieller.		
Säuglinge:		
— Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
— Schwindsucht s. d.		
Säuglingsalter, Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen im s. Acidoseproblem.		
Säuglingsfaeces:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
— s. Gaswechsel.		
Sauerstoffbedarf s. Gaswechsel.		
Sauerstoffspannung s. Gaswechsel.		
Säurevergiftung:		
— Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
Scharlach:		
— Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des —. (Leo Jacobowitz, Charlottenburg)	41	113—142
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Schicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Schilddrüse, s. a. Hyperthyreose und Hypothyreosen.		
Schilddrüsenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Schilddrüsenfunktion und die Methoden ihrer Prüfung (Hans Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf)	27	307—364
Schlaf s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schlagvolumen des Herzens s. Herzschlagvolumen.		
Schmerzsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schreckreaktion des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schrumpfniere:		
— genuine s. Hochdruck, arterieller.		
— Nieren (Gefäßaufbau) s. d.		
Schultzesche Schwingungen s. Geburtstrauma.		
Schutzpockenimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Schwachsinnszustände s. Geburtstrauma.		
Schwangerschaftsnephropathien s. Hochdruck, arterieller.		
Schwartenbildung, pleuropulmonale beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		

	Band	Seite
Schwindsucht, galoppierende des Säuglings s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsabscesse, Trachealstenose bei hochsitzenden s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsreaktion s. Blutkörperchensenkung; s. Tuberkulose.		
Serodiagnose der Syphilis s. Flockungsreaktionen.		
Serologische Reaktion s. Coeliakie.		
Serumbehandlung der Pneumonie (H. Quincke, Heidelberg)	44	655—677
Serumeiweißkörper. Die Vehikelfunktion der — (Hermann Bennhold, Hamburg)	42	273—375
Serumprophylaxe s. Masern.		
Seuchen:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Silberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Singultus s. Encephalitis epidemica.		
Situs viscerum inversus s. Dextrokardie.		
Skorbut:		
— Coeliakie s. d.		
— Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien)	26	733—773
— Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	288—370
— Rippen s. d.		
Skrofulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern (Hermann Brüning, Rostock)	44	1—44
Spasmophilie:		
— Invagination und (Oskar Kirsch, Wien)	47	226—274
Spektroskopische Methode zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	23—34
Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)	27	1—76
Sphygmo-manometrische Kreislaufuntersuchung s. Arterielle Blutströmung.		
Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
— Encephalitis epidemica s. d.		
Spitzentuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Splenektomie:		
— Milzhämolyse s. d.		
— s. Milz.		
Splenohepatomegalie, lipoidzellige, vom Typus Niemann und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
Sprueanämie s. Antiperniciosaprinzip.		
Sputum s. Auswurf.		
„Stäupchen" s. Geburtstrauma.		
Stauungsbehandlung s. Extremitätenbrand.		
Stauungshochdruck s. Hochdruck, arterieller.		
Stauungsödeme s. Ödementstehung.		
Sterblichkeitskurven Neugeborener s. Geburtstrauma.		
Stillfähigkeit s. Natürliche Ernährung.		
Stillverbot s. Natürliche Ernährung.		
Stoffwechsel:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetes mellitus s. d.		
— Eisenstoffwechsel s. d.		
— Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
— Kreatin- s. d.		
— N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau) .	33	102—121
— Nebenschilddrüsenfunktion s. d.		
Strahlen s. Bestrahlung.		
Streptokokkenerkrankungen (W. Lehmann, Hamburg)	40	604
Stridor:		
— cerebraler s. Geburtstrauma.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— thymicus infantum s. Röntgendiagnostik.		
Strophanthin:		
— Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg)	46	208—235

	Band	Seite
Struma, s. a. Kropf.		
Struma substernalis, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
Stuhl, Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	**32**	34—39
Stuhluntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Suspensionsstabilität des Blutes s. Senkungsreaktion.		
Sympathektomie, periarterielle s. Extremitätenbrand.		
Syphilis:		
— Die angeborene — (Erich Nassau)	**44**	70—213
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Serodiagnose der s. Flockungsreaktionen.		
— Zusammenhänge der Gelbsucht mit — und Salvarsan (Heinrich Ruge, Kiel)	**41**	1—112
Syphilis congenita, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	**28**	307—370
Syringomyelie s. Geburtstrauma.		
Tachykardie, paroxysmale s. Herzschlag.		
Tastsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Teilstillung s. Natürliche Ernährung.		
Temperatur s. Coeliakie.		
Temperaturmessungen, vergleichende s. Thermometrie.		
Terpentinöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn. Münster i. W.)	**33**	189—190
Tetanie, Behandlung und Verhütung der Rachitis und — (P. György, Heidelberg)	**36**	752—966
— s. Coeliakie.		
— der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin)	**31**	447—448
Tetanieerscheinungen:		
— Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	249—253
Tetanus neonatorum, „imitierter" s. Geburtstrauma.		
Thermometrie, Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)	**33**	407—503
Thorax:		
— asthenicus s. Röntgendiagnostik.		
— pyriformis s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxenge, rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxweichheit, rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thromboangiitis obliterans s. Extremitätenbrand.		
Thymolkohlebehandlung s. Typhus- u. Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Thymolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Thymolpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Thymusdrüse, Das Röntgenbild der — (P. Reyher, Berlin)	**39**	578—612
Thymushyperplasie, Trachealstenose durch s. Röntgendiagnostik.		
Thyroxin s. Insulin.		
Tiefdruck, arterieller:		
— (Hypotonie) (Franz Kisch, Wien und Marienbad)	**38**	96—172
Tiefdruckpneumothorax:		
— gleichzeitig doppelseitiger künstlicher — (M. Ascoli, Palermo und U. Carpi, Mailand)	**38**	1—43
Tierkohle:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Toluylendiamin s. Milzhämolyse.		
Torsionsdystonie s. Extrapyramidales motorisches System.		
Toxine:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	261—262
Trachealstenose:		
— Röntgendiagnostik s. d.		
Traubenzucker:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	186
Traubenzuckerwirkung, Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	89—90
Trismus s. Encephalitis epidemica.		

	Band	Seite
Trommelschlegelfinger s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Tuberkulinkuren:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Tuberkulose:		
— s. a. Kindertuberkulose.		
— Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm) .	**26**	577—732
— — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	**33**	347—364
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	47—54
Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinserum Möllgaard (Knud Secher, Kopenhagen)	**29**	213—390
Tumoren:		
— Grundumsatz s. d.		
— maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe)	**27**	365—422
Turmschädel:		
— als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom (Hans Günther, Leipzig)	**40**	40
Typhus abdominalis, Cholesterinhaushalt s. d.		
Typhusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) .	**33**	143—173
Typhusschutzimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Überernährungstherapie s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Unregelmäßigkeit, ständige, der Atmung s. Atemstörungen.		
Urämie:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	233
Urobilinstoffwechsel und Blutmauserung (K. Paschkis, Wien).	**45**	682—736
Urologie s. Blutkörperchensenkung.		
Urotropin:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	185
Vaccineprophylaxe nach Sindoni s. Masern.		
Varicellen (Otto Tezner, Wien)	**41**	363—552
Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . .	**33**	195—265
Venendruck, Der — und seine klinische Bedeutung (Johann Pogány, Budapest)	**41**	257—362
Verdauungsinsuffizienz, Heubners schwere, jenseits des Säuglingsalters s. Coeliakie.		
Verdauungsorgane s. Encephalitis epidemica.		
Vererbung s. Zwillingsforschung.		
Vergiftungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Veterinärmedizin:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Vitamin-E (A. Juhász-Schäffer, Bern)	**45**	129—188
Vitaminlehre:		
— Bedeutung der — mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde (A. Frank, Mannheim)	**38**	513—739
Vorhofsflimmern s. Herzschlag.		
Wachstum:		
— Coeliakie s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
— des Kindes (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	**28**	456—579
Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß (Robert E. Mark, Köln)	**42**	156—212
Wärme- und Kältesinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Wärmeregulation, chemische, und Fieberfähigkeit des leberlosen Hundes (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	123—125

	Band	Seite
Wasserausscheidung, Die extrarenale — beim Menschen (H. Heller, Berlin)	**36**	**663—751**
Wasserhaushalt s. Coeliakie.		
Wasserstoffionenkonzentration:		
— Die — und die Pufferung der Faeces (M. Kartagener, Zürich) . .	**40**	262
Wasserstoffwechsel s. Diabetes mellitus.		
Wasserversuch:		
— Klinische Bedeutung des — (Ferdinand Lebermann, Würzburg) . .	**38**	289—436
Westphal-Strümpells Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Widalsche Krise:		
— — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	214—221
Wilsonsche Krankheit s. Extrapyramidales motorisches System.		
Witterung s. Durchseuchungsproblem.		
Wochenbett:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Xerophthalmie s. Coeliakie.		
Yatren, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Zentralnervensystem:		
— Geburtstrauma und (A. Dollinger, Berlin)	**31**	373—455
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	44
— traumatische Schädigungen durch die Geburt, anatomische Untersuchungen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	**31**	165—372
— und perniziöse Anämie (Friedr. Wilh. Bremer, München)	**41**	143—201
Ziegenmilchanämie s. Antiperniciosaprinzip.		
Zisternenpunktion (Karl Eskuchen, Zwickau i. Sa.)	**34**	243—301
Zivilisationsseuchen, Durchseuchungsproblem bei den (B. de Rudder, Würzburg)	**32**	313—372
Zuckerkrankheit:		
— Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der — (Alfred Gottschalk, Stettin)	**36**	56—90
— im Kindesalter s. Diabetes mellitus.		
Zunge s. Coeliakie.		
Zwerchfell:		
— Hochdrängung des, beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbild des, als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	**28**	371—389
Zwergwuchs, renaler, ohne und mit renaler Rachitis (H. Hamperl und K. Wallis, Wien)	**45**	589—642
Zwillingsforschung, vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)	**31**	35—120
Zwölffingerdarm, Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zustande (Werner Teschendorf, Erlangen)	**29**	1—64

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.

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 66.—, gebunden RM 69.—*

Der Coronarkreislauf. Physiologie, Pathologie, Therapie. Von Dr. **Max Hochrein,** Professor an der Universität Leipzig. Mit 54 Abbildungen. VII, 227 Seiten. 1932. RM 24.—

Stauungstypen bei Kreislaufstörungen mit besonderer Berücksichtigung der exsudativen Perikarditis. Eine anatomische, experimentelle und klinische Untersuchung. Von **Herbert Elias,** Assistent an der I. Medizinischen Klinik in Wien ⟨Vorstand: Professor K. F. Wenckebach⟩, und **Adolf Feller,** Assistent am Pathologisch-Anatomischen Institut in Wien ⟨Vorstand: Professor R. Maresch⟩. Mit 93 zum Teil farbigen Abbildungen. IV, 232 Seiten. 1926. RM 24.—*

Ⓦ **Die Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefäße.** Ihre Biologie und Therapie. Von Professor Dr. **J. Pal,** Wien. Mit 20 Textabbildungen. VIII, 228 Seiten. 1934. RM 18.—

Die Hypertoniekrankheiten. Von Dr. **Eskil Kylin,** Direktor der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses zu Jönköping, ehm. beitr. Lehrer für Innere Medizin am Karolinischen Institut zu Stockholm. Zweite, vollständig umgearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 28 Abbildungen. X, 270 Seiten. 1930. RM 22.—*

Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Von **Gustav Ricker,** Direktor der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg. IV, 193 Seiten. 1927. RM 10.50*

Thrombose. Ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Von Professor Dr. **A. Dietrich,** Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen. ⟨„Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen", Band IV.⟩ Mit 26 Abbildungen. VI, 102 Seiten. 1932. RM 8.80, gebunden RM 10.—

Atmungs-Pathologie und -Therapie. Von Privatdozent Dr. **Ludwig Hofbauer,** Leiter der Atmungspathologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik ⟨Professor K. F. Wenckebach⟩, Wien. Mit 144 Textabbildungen. XII, 336 Seiten. 1921. RM 12.—*

Ⓦ **Asthma.** Von Privatdozent Dr. **Ludwig Hofbauer,** Leiter der Atmungspathologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik ⟨Professor K. F. Wenckebach⟩, Wien. Mit 38 Textabbildungen. VII, 156 Seiten. 1928. RM 10.80

---

* *Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher des Verlages Julius Springer in Berlin wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.* Ⓦ *Verlag von Julius Springer-Wien.*

Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Von Dr. med. Dr. jur. h. c. **Otto Naegeli,** Dr. der Naturwissenschaften h. c., 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 86.—, gebunden RM 89.60*

Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bearbeitet von L. Aschoff-Freiburg, M. Bürger-Kiel, E. Frank-Breslau, H. Günther-Leipzig, H. Hirschfeld-Berlin, O. Naegeli-Zürich, F. Saltzman-Helsingfors, O. Schauman†-Helsingfors, F. Schellong-Kiel, A. Schittenhelm-Kiel, E. Wöhlisch-Würzburg, herausgegeben von **A. Schittenhelm.** In zwei Bänden. ⟨Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin", Spezieller Teil.⟩ Mit 211 Abbildungen. XVIII, 1308 Seiten. 1925. RM 150.—, gebunden RM 156.—*

Allgemeine Konstitutionslehre in naturwissenschaftlicher und medizinischer Betrachtung. Von Dr. med. Dr. jur. h. c. **Otto Naegeli,** Dr. der Naturwissenschaften h. c., o. ö. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Zweite Auflage. Mit 32 zum Teil farbigen Abbildungen. VII, 190 Seiten. 1934. RM 15.—, gebunden RM 16.20

Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Von Dr. **Julius Bauer,** Privatdozent für Innere Medizin an der Universität Wien. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 69 Abbildungen. XII, 794 Seiten. 1924. RM 40.—, gebunden RM 42.—*

Konstitutionspathologie in der Kinderheilkunde. Von Dr. **Richard Lederer,** Privatdozent für Kinderheilkunde an der Universität Wien. ⟨„Konstitutionspathologie in den medizinischen Spezialwissenschaften", Heft 1.⟩ Mit 25 Abbildungen. VII, 160 Seiten. 1924. RM 6.90*

Die Säuglingsernährung. Eine Anleitung für Ärzte und Studierende. Von **L. F. Meyer,** Professor der Kinderheilkunde, Dirigierender Arzt am Waisenhaus und Kinderasyl der Stadt Berlin, und **E. Nassau,** Leitender Arzt der Kurstätte für rachitische Kinder der Stadt Berlin. Mit 85 Abbildungen im Text. VIII, 353 Seiten. 1930.
RM 25.—, gebunden RM 26.80*

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 9.60*

Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Bearbeitet von W. Fischer, Rostock, P. György, Heidelberg, B. Kihn, Erlangen, C. H. Lavinder, New York, B. Nocht, Hamburg, V. Salle, Berlin, A. Schittenhelm, Kiel, J. Shimazono, Tokyo, W. Stepp, Breslau. Herausgegeben von **W. Stepp** und **P. György.** ⟨Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin", Spezieller Teil.⟩ Mit 194 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 817 Seiten. 1927. RM 66.—*

Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Grundriß einer Meteoropathologie des Menschen. Von Privatdozent Dr. **B. de Rudder,** Oberarzt der Universitätskinderklinik und -Poliklinik München. Mit 57 Abbildungen. IV, 137 Seiten. 1931. RM 9.60

---

* *Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.*