

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

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

REDIGIERT VON

M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN

A. SCHITTENHELM
MÜNCHEN

SECHSUNDFÜNFZIGSTER BAND

MIT 153 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1939

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

ISBN-13 : 978-3-642-88830-4 e-ISBN-13 : 978-3-642-90685-5

DOI : 10.1007/978-3-642-90685-5

COPYRIGHT 1939 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. KÖTTGEN, Dr. H. U. Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter. Mit 45 Abbildungen	1
II. SCHULTZ, Professor Dr. W. und Dr. E. KRÜGER. Monocytenleukämie	56
III. KIRCHMANN, Dr. LISE-LOTTE. Über die Bedeutung des Vitamin C für die klinische Medizin	101
IV. STOLTE, Professor Dr. K. und Dr. J. WOLFF. Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit bei freigewählter Kost. Mit 5 Abbildungen	154
V. BECHER, Professor Dr. E. Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie	194
VI. ENGELBRETH-HOLM, Dr. J. Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre	267
VII. BANSI, Professor Dr. H. W. Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma. Mit 4 Abbildungen.	305
VIII. HENNING, Professor Dr. N. und Dr. H. KEILHACK. Die Ergebnisse der Sternalpunktion. Mit 19 zum Teil farbigen Abbildungen . . .	372
IX. VON PEIN, Dr. H. Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Ödem-entstehung. Mit 9 Abbildungen	461
X. KRAMER, Dr. S. Osteogenesis imperfecta congenita et tarda. Ein Beitrag zur verzögerten Form, nebst Sichtung und ausführlichem Literaturverzeichnis. Mit 3 Abbildungen	516
XI. HORSTERS, Professor Dr. H. Differentialdiagnose des Ikterus nach färberischen Merkmalen	575
XII. BRUGSCH, Dr. J. TH. Mensch und Chlorophyll	614
XIII. SCHELLONG, Professor Dr. F. Grundzüge einer klinischen Vektor- diagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von Dr. A. BUCKEL-Berlin). Mit 68 Abbildungen.	657
Namenverzeichnis.	744
Sachverzeichnis.	767
Inhalt der Bände 51—56	777

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25 und für die Bände 26—50 in Band 50.

I. Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter¹.

Von

HANS ULRICH KÖTTGEN-Münster.

Mit 45 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	1
A. Grundlagen der Kymographie	4
B. Kymographie des gesunden Herzens	9
1. Der Bewegungsraum des linken Ventrikels	9
2. Herzmessungen am Kymogramm	14
3. Die Zackenform im Gebiet des linken Ventrikels	15
4. Umformungsbewegungen	17
5. Pendelbewegungen	19
6. Linkes Herzohr	21
7. Rechter Herzrand	22
8. Die großen Gefäße	23
9. Besonderheiten des frühen Kindesalters	27
10. Der Einfluß der Atmung auf das Herzkymogramm	30
C. Kymographie des kranken Herzens	34
1. Ventrikelzackenform des kranken Herzens	34
2. Doppelzacken	39
3. Rhythmusstörungen	39
4. Endokarditis und erworbene Klappenfehler	42
5. Angeborene Herzfehler	45
6. Erkrankungen des Myokards	48
7. Erkrankungen des Perikards	49
8. Lageänderungen des Herzens	53
D. Schlußbetrachtung	53

Literatur.

- ASSMANN, H.: Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, 5. Aufl. Berlin 1934.
- BICKENBACH, O.: Die Kymographie des Herzens und der Gefäße. Verh. dtsh. Röntgen-Ges. 1934.
- BÖHME, W.: Zur Physiologie des Herzens mit besonderer Berücksichtigung seiner Funktion als Saugpumpe während der Systole. Klin. Wschr. 1935 I.
- STUMPF-WEBER-WELTZ' Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe. Leipzig 1936.
- Über Herzbewegungen bei Zwerchfellhochstand in Beziehung zum gastrokardialen Symptomenkomplex und der Theorie des Herzspitzenstoßes. Fortschr. Röntgenstr. 54, 476 (1936).

¹ Aus der Universitäts-Kinderklinik Münster. Leiter: Prof. Dr. H. Vogt.

- BRAUNBEHRENS, H. v.: Die Herzmuskelschwiele und das Herzwandaneurysma. Fortschr. Röntgenstr. **50**, Kongreß-H. (1934).
- BRAUS, H.: Anatomie des Menschen. Berlin 1921.
- BREDNOW, W. u. B. DEPPE: Kymographische und elektrokardiographische Untersuchungen bei Rhythmusstörungen des Herzens. Z. klin. Med. **128**, H. 2, 223 (1935).
- u. N. SCHAARE: Kymographische Untersuchungen des normalen Herzens. Z. klin. Med. **125**, H. 3, 480 (1933).
- CIGNOLINI, P.: Nuovo metodo di chimografia. Riv. Radiol. **6**, 561 (1931).
- Die Röntgenkymographie mit unterbrochenem Schlitz. Fortschr. Röntgenstr. **49**, 224 (1934).
- Les résultats de ma méthode de roentgenkymographie dans le normal et le pathologique. 4. internat. Radiol.-Kongreß Zürich 1934.
- Roentgenchimografia. Le fessure oblique nello studio del diaframma. Radiol. med. **22**, 791 (1935).
- CRAMER, H., WILKE u. WEBER: Zur Röntgenkymographie der Thoraxorgane. Klin. Wschr. **1933 I**, 179.
- DELHERM, THOYER-ROZAT, CODET et FISCHGOLD: Nouvelle méthode pour enregistrer les battements du coeur et des vaisseaux. Bull. Acad. Méd. Paris **96**, 971 (1932).
- — — — La kymographie et ses applications cliniques. Arch. Électr. méd. **83** (1933).
- — — — L'examen fonctionnel du coeur par la radiokymographie. 4. internat. Radiol.-Kongreß Zürich 1934.
- DIETLEN, H.: Herz und Gefäße im Röntgenbild. Leipzig 1923.
- u. L. SCHALL: ENGEL-SCHALLS Handbuch der Röntgendiagnostik und Therapie im Kindesalter, S. 395. Leipzig 1933.
- DRAGENDORFF, O.: PETER-WETZEL-HEIDERICH'S Handbuch der Anatomie des Kindesalters, Bd. II, S. 266. München 1938.
- DUHEM, D.: Bull. Soc. Pédiatr. Paris **293** (1921).
- FETZER, H.: Die Lage des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels beim stehenden Menschen. Fortschr. Röntgenstr. **46**, 29 (1932).
- Über das Prinzip der Röntgenkymographie und ihre Anwendung in der Kreislaufdiagnostik. Klin. Wschr. **1932 II**.
- Die Anwendung der Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. **46**, H. 4 (1932). — Erg. inn. Med. **45**, 485 (1933).
- GÖTT, TH. u. I. ROSENTHAL: Über ein Verfahren zur Darstellung der Herzbewegung mittels Röntgenstrahlen (Röntgenkymographie). Münch. med. Wschr. **1912 II**, 2033.
- — Studien über die Pulsation des Herzens mit Hilfe der Röntgenstrahlen. Habil.schr. 1913.
- GRÄPER: PETER-WETZEL-HEIDERICH'S Handbuch der Anatomie des Kindesalters, Bd. I, S. 293. München 1938.
- GRÄVINGHOFF, W.: PETER-WETZEL-HEIDERICH'S Handbuch der Anatomie des Kindesalters, Bd. I, S. 416. München 1938.
- HECHT: Die Verwertung der orthodiagraphischen Herzflächenmessung für die Beurteilung der Herzgröße im Kindesalter. Mit Beiträgen zur Konstitution kreislaufkranker Kinder. Jb. Kinderheilk. **133**, 26 (1931).
- HECKMANN, K.: Über Herzkymographie. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1079.
- Kymographische Untersuchungen normaler und pathologischer Aktionsformen der Ventrikel. Klin. Wschr. **1935 I**, 700.
- Über ein Pericardphänomen bei linksseitigem Pneumothorax und durch Flüssigkeitsbewegungen im Herzbeutel verursachte kymographische Befunde. Klin. Wschr. **1935 II**, 1422.
- Pharmakologische Beeinflussung der Herztätigkeit im Kymogramm. Klin. Wschr. **1935 II**, 1709.
- Ein Verfahren zur Untersuchung der Pulsationen des Herzens und anderer Organe mittels Röntgenstrahlen. Klin. Wschr. **1936 I**, 13.
- Zur Frage der Doppelgipfligkeit der Randzacken im Flächenkymogramm. Klin. Wschr. **1936 I**, 644.
- Die Symptome des Perikardergusses. Münch. med. Wschr. **1937 II**.
- Die Lageänderung des Herzens während der Pulsation. Fortschr. Röntgenstr. **1937**, Nr 4.

- HECKMANN, K.: Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen. *Erg. inn. Med.* **52**, 543 (1937).
- HOLST, KLIONER, KOPPELMANN u. SPERANSKY: Die Flächenkymographie des Herzens. *Fortschr. Röntgenstr.* **51**, 454 (1935).
- HOLZKNECHT u. HOFBAUER: Veränderungen des Herzstandes und der respiratorischen Lokomotion des Herzens bei Seitenlage. *Mitt. Labor. röntgenol. Diagn. Jena* **1907**, H. 2.
- KIRCH, E.: Pathogenese und Folgen der Dilatation und der Hypertrophie des Herzens. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 769, 817.
- KLIONER u. IVANOW: Die normale Herzkurve und die physiologischen Veränderungen derselben im Flächenkymogramm. *Fortschr. Röntgenstr.* **51**, 469 (1935).
- KUDISCH, B. M.: Über die funktionell-dynamische Methodik der Kardioröntgenologie. *Fortschr. Röntgenstr.* **46**, 529 (1932).
- LENGSFELD, W.: Über die Umklammerung des Herzens mit VOLHARDScher Einflußstauung im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **122**, 95 (1929).
- MENZEL, W.: Über die diagnostische Verwertbarkeit der Röntgenkymographie. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 245.
- NOLTE, F.: Über die Veränderung der Herzform und Größe unter Einwirkung intrapulmonaler Drucksteigerungen usw. *Fortschr. Röntgenstr.* **50** (1934).
- READ, J. M.: Complete heart block: Röntgenkymographie. *Arch. int. Med.* **1930**.
- SABAT, B.: Zur Geschichte der Röntgenkymographie und Ausarbeitung der Modifikationen der Methode. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, 309 (1934).
- SCHERF u. ZDANSKY: Röntgenkymographische Schreibung vom echten Herzalternans beim Menschen. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 60 (1929).
- SCHILLING, K.: Die Anwendung der Flächenkymographie in der Diagnostik der Herzkrankungen. *Fortschr. Röntgenstr.* **47**, 241 (1933).
- STOLTE, K.: Die Erkrankungen des Herzens, der Blut- und Lymphgefäße. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 3, S. 822. Berlin 1931. — 46. Tagg dtsh. Ges. Kinderheilk. 1938.
- STRAUB, H.: Dynamik des Säugetierherzens. I. *Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med.* **115**, 531 (1914). — Dynamik des Säugetierherzens. II. *Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med.* **116**, 409 (1914). — 46. Tagg dtsh. Ges. Kinderheilk. 1938.
- STUMPF, PL.: Das röntgenographische Bewegungsbild und seine Anwendung. Leipzig 1931. — Die pulsatorischen Bewegungen der großen Gefäße im Röntgenbild. *Röntgenprax.* **1933**, H. 10, 721. — Die Flächenkymographie in Forschung und Praxis. Ref. 4. internat. Radiol.-Kongreß Zürich, Juli 1934. — Die kymographische Analyse der Bewegungen des Herzens. *Fortschr. Röntgenstr.* **49** (1934). — Die modernen Untersuchungsmethoden des Herzens und ihr Wert für die praktische Diagnostik. *Fortschr. Röntgenstr.* **51** (1935). — STUMPF-WEBER-WELTZ' Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe. Leipzig: Georg Thieme 1936. (Hier umfassende Literaturübersicht.)
- WETH, G. VON DER: Die Diagnose von Pleuraverwachsungen mittels des röntgenkymographischen Verfahrens. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 839.
- WELTZ, G. A.: Die Bewegung des sagittalen Herz- und Aortenbildes bei der Atmung. *Fortschr. Röntgenstr.* **50** (1934). — Die pulsatorische Bewegung der Brustaorta. *Fortschr. Röntgenstr.* **51** (1935). — STUMPF-WEBER-WELTZ' Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- WILKE, A.: Untersuchungen des Herzens mittels Röntgenkymographie. *Fortschr. Röntgenstr.* **46**, 558 (1932).
- ZDANSKY, E.: Röntgenkymographische Untersuchungen am Herzen. Ref. 4. internat. Radiol.-Kongreß Zürich 1934. — u. E. ELLINGER: Was leistet die Röntgenuntersuchung für die Diagnose der schwierigen Pericarditis. *Fortschr. Röntgenstr.* **47**, 648 (1933). — — Röntgenkymographische Untersuchung am Herzen. *Fortschr. Röntgenstr.* **49**, 240 (1934).

A. Grundlagen der Kymographie.

Die Entdeckung des Röntgenverfahrens brachte wie auf vielen anderen Gebieten der Medizin auch für die Kenntnis des gesunden und kranken Herzens wesentliche Fortschritte. War es doch hierdurch möglich geworden, sich jederzeit ein Bild von der Größe und Form des Herzens zu verschaffen. Dennoch haftete der üblichen Röntgentechnik der große Nachteil an, daß die Aufnahmen jeweils nur ein Augenblicksbild boten. Man war im allgemeinen nicht einmal

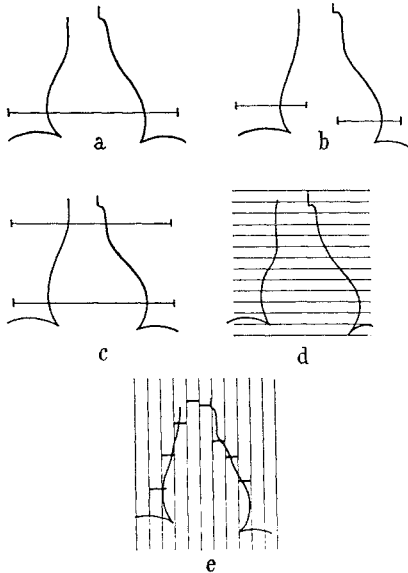


Abb. 1a—e. Arten der Kymographie: a nach SABAT und GÖTT und ROSENTHAL, b nach SCHERF und ZDANSKY, c nach READ, d nach STUMPF, e nach CIGNOLINI (nach HECKMANN).

in der Lage, die Herzfigur in einem bestimmten Augenblick — also z. B. der Systole oder Diastole — festzuhalten, sondern es blieb dem Zufall überlassen, welche Bewegungsphase jeweils herausgegriffen wurde. Auch nachträglich ließ sich nicht bestimmen, in welchem Zeitpunkt der Herztätigkeit ein Bild entstanden war. Nur durch Anwendung einer schwierigen Methodik, wie z. B. Vereinigung von Röntgenaufnahme und Elektrokardiogramm, ließ sich eine genauere Bestimmung der Herzphase ermöglichen, doch waren derartige Verfahren für den praktischen Betrieb unbrauchbar. Die Beobachtung am Durchleuchtungsschirm konnte zwar zu einem Teil Aufschluß über den Ablauf der Herz pulsationen geben, es waren hier aber infolge der Schnelligkeit der Herztätigkeit recht enge Grenzen gesetzt. Im Gegensatz hierzu waren am Magen-Darmkanal mit seinen viel langsameren Bewegungen, die

sich gut verfolgen ließen, wertvolle Durchleuchtungsergebnisse zu erzielen. Der Wert der Schirmbeobachtungen wurde zudem stark dadurch beeinträchtigt, daß es sich dabei immer nur um subjektive Eindrücke handeln konnte, die sich nicht festlegen und deshalb auch schwer nachprüfen ließen.

Es bestand infolgedessen schon seit langem das Bestreben, das Herz auch in seiner Tätigkeit auf dem Film festzuhalten. Die Röntgen-Kinematographie, die erstmalig von GROEDEL verwandt und hierfür herangezogen wurde, war nicht in der Lage, wesentliche Fortschritte zu bringen, da durch sie zwar Einzelbilder der verschiedenen Abschnitte der Herztätigkeit gewonnen wurden, die sich aber nur schwer untereinander in Verbindung setzen ließen. Ein neuer Weg wurde von SABAT (1911) (Abb. 1a) und unabhängig von ihm durch GÖTT und ROSENTHAL (1912) an der Münchner Kinderklinik gezeigt, die das in der Physiologie übliche Verfahren der Übertragung einer Bewegung in eine Kurvenlinie mittels eines Kymographions abgewandelt in die Röntgentechnik einführten. Sie schoben zwischen den Patienten und den Film eine von einem waagerechten Schlitz durchbrochene Bleiplatte; wurde nun der Film in einer zum Schlitz senkrechten Richtung bewegt, so bildeten sich während dieser Zeit die Bewe-

gungen der vor dem Schlitz befindlichen Teile auf dem Film als Kurve ab. Nach dem Vorschlag von VON DER WETH kann man sich den Vorgang vereinfacht und dadurch klarer darstellen, wenn man als Objekt ein Pendel annimmt. Die Bewegungen dieses Pendels würden sich bei stehendem Film durch den Raster Schlitz (h) als waagerechte Linie abbilden; wird dagegen der Film bewegt, so entsteht eine Sinuskurve (Abb. 2). Es war allerdings so nur möglich, vom Herzen je 2 gegenüberliegende Randpunkte zur Darstellung zu bringen, so daß es zu keinem Gesamteindruck des ganzen Organs kam. Dieser Nachteil wurde durch die von STUMPF (1928) angegebene Flächenkymographie überwunden (Abb. 1 d) An Stelle der nur von einem Schlitz durchbrochenen Bleiplatte verwandte. er einen Bleiraster, der in regelmäßigen Abständen (6, 12, 24 oder 36 mm) von einem schmalen Schlitz (0,5 mm) durchbrochen wird. Es ist so möglich, neben den Einzelkurven der jeweils vor den verschiedenen Schlitz liegenden Herzabschnitte das Gesamtbild festzuhalten. Allerdings verläuft die Kontur nicht in einer zusammenhängenden Linie, sobald der Organrand schräg zur Schlitzrichtung liegt, man erhält vielmehr ein sogenanntes Stufenkymogramm, in dem die einzelnen Randkurven senkrecht zur Schlitzrichtung aufgezeichnet sind (s. Abb. 4). Es kommen bei dieser Anordnung aber nicht alle Punkte des Herzrandes zur Darstellung, es wird vielmehr auf jeder Rasterbreite ein Randpunkt in seiner Bewegung eine gewisse Zeit beobachtet und festgehalten. Bewegt man aber an Stelle des Films den Raster während der Aufnahme, so werden nacheinander alle Randpunkte von den Strahlen abgetastet und kommen so zur Darstellung. Es entsteht damit eine zusammenhängende Kontur, die sich aus den einzelnen Randkurven aufbaut. Wegen der besseren Übersichtlichkeit der Bilder werden die Aufnahmen meist bei laufendem Raster angefertigt. Die Art der Methodik bringt es allerdings mit sich, daß die Aufnahmezeit beschränkt ist auf die Dauer der Bewegung des Films bzw. des Rasters um eine Rasterbreite. Andernfalls würde es zu Doppelbelichtungen kommen. Die Geschwindigkeit dieser Bewegung, die das Kurvenbild stark beeinflußt, läßt sich nur in bestimmten Grenzen abwandeln; wählt man sie zu groß, beträgt z. B. die Laufzeit bei einem Herzkymogramm weniger als 1 Sek., so wird nicht mehr eine ganze Bewegungsphase des Organs abgebildet, ist sie zu gering, braucht also beispielsweise der Schlitz 5 Sek. um eine Rasterbreite zu durchmessen, so erscheinen auf dem Bilde zu zahlreiche Randzacken, die stark aneinandergedrängt und dadurch unübersichtlich werden. Diese Begrenzung macht sich besonders dann unangenehm bemerkbar, wenn längere Beobachtungszeiten erwünscht wären, wie z. B. zur Aufschreibung vereinzelter Extrasystolen. Die Einschlitzkymographie hatte unter dieser Schwierigkeit nicht zu leiden, da man bei ihr, ebenso wie bei der Elektrokardiographie, zumindest theoretisch, in der Lage war, unbegrenzt lange einen Film hinter dem Schlitz vorbeizuziehen. Mehrere Autoren suchten deshalb die Einschlitzkymographie abzuwandeln und zu verbessern. So gaben SCHERF und ZDANSKY (1929) einen Kymographen mit zwei gegeneinander

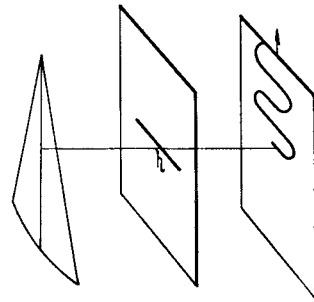


Abb. 2. Darstellung der Bewegung eines Pendels durch einen Raster Schlitz h auf einem bewegten Film (nach VON DER WETH).

verschiebbaren Schlitzen an, der es ermöglichte, an beiden Herzrändern Punkte verschiedener Höhe gleichzeitig zu untersuchen (Abb. 1 b). READ (1929) verwandte zwei in einem Abstand von 4 cm übereinanderliegende Schlitze, die eine Beobachtung sowohl beider Ventrikel sowie des Gefäßbandes gestattete (Abb. 1 c). DELHERM, THOYER-ROZAT und FISCHGOLD (1934) vermehrten die Zahl der Schlitze auf fünf, die auf die Herzspitze, Herzbasis, das linke Herzohr und das Gefäßband an zwei Stellen eingestellt werden. CIGNOLINI endlich verwandte in seinem Kymographen ebenfalls zahlreiche Schlitze, die nebeneinander verschieblich sind, also auf Punkte eingestellt werden können, die nicht untereinander liegen (Abb. 1 e). Besonders CIGNOLINI und ZDANSKY haben die Vorzüge der Aufnahmetechnik mit lang laufendem Film gegenüber der Flächenkymographie hervorgehoben. Die Kurven können durch Steigerung der Laufgeschwindigkeit beliebig auseinander gezogen werden, wodurch manche Einzelheiten wesentlich besser hervortreten als bei der Flächenkymographie. STUMPF ist diesem Einwand unter Hinweis auf die von ihm angegebene Densographie entgegengetreten, die eine genauere Analyse der bei der Herztätigkeit im Kymogramm zu bemerkenden Dichteänderungen, die dem wechselnden Füllungsgrad entsprechen, erlaubt. Diese Dichteänderungen werden auf photo-elektrischem Wege verzeichnet. Es kommen auf diese Weise Einzelheiten zur Anschauung, die bei der einfachen Betrachtung eines Kymogramms niemals erkannt werden können. Trotzdem hat die Densographie keine größere Verbreitung finden können, da einmal der Untersuchungsgang dadurch wesentlich erschwert wird, zum anderen aber auch gewichtige theoretische Einwände gegen die Berechtigung der daraus gezogenen Schlußfolgerungen ausgesprochen sind. So haben ZDANSKY und ELLINGER darauf hingewiesen, daß diese Dichtigkeitsänderungen nicht mit Sicherheit den Randbewegungen parallel verlaufen müßten. Auch HECKMANN hat auf mehrere mögliche Fehlerquellen aufmerksam gemacht. Den Herzschatten verstärken die vor oder hinter ihm liegenden schattengebenden Lungenteile, also besonders die Äste der Pulmonalarterien. Diese Pulmonaläste machen häufig Bewegungen, die den Herzrandbewegungen nicht gleichgerichtet sind und sich deshalb in ganz unberechenbarer Weise den Dichtigkeitsänderungen hinzufügen. Gerade in der Gegend der Vorhöfe, deren Randbewegungen am schwersten zu deuten sind, macht sich dies besonders unangenehm bemerkbar, da hier infolge der Nähe des Hilus die zahlreichsten und stärksten Gefäße zu finden sind. Eine weitere Fehlerquelle ist nach ihm in der nie völlig gleichmäßigen Ablaufgeschwindigkeit des Kymographen zu sehen. Kleinste Geschwindigkeitsänderungen bewirken natürlich bereits eine verschieden starke Belichtung des Films und damit andere Schwärzung, die bei der Densographie ebenso wie eine Dichtigkeitsänderung in Erscheinung tritt. Allgemein kann man sagen, daß schwierige Einzelfragen am genauesten mit Hilfe der Einschlitzkymographie oder ihrer Abarten gelöst werden können, wie es in der Tat auch geschehen ist, daß aber für eine weitere Anwendung nur die Flächenkymographie in Frage kommt, die als einziges Verfahren den Gesamtüberblick ermöglicht. Wie wir später noch sehen werden, ist es aber auch bei der Einschlitzkymographie möglich, daß infolge unübersehbarer Allgemeinbewegungen des Herzens sich Fehler in der Deutung der Kurven einschleichen.

Bei der Beurteilung eines jeden Kymogramms müssen einige wichtige Gesichtspunkte immer wieder berücksichtigt werden, die deshalb bereits hier vor

der Besprechung von Einzelfragen behandelt werden sollen. Um sich ein Bild über die Stärke einer Organbewegung machen zu können, ist die Feststellung des Bewegungsausmaßes, der *Amplitude*, erforderlich. Liegt der Rand eines Organs senkrecht zur Schlitzrichtung des Rasters, und erfolgt die Bewegung des Gegenstandes parallel zu ihr, so läßt sich die Amplitude unmittelbar aus dem Bilde ablesen (Abb. 3). Die Periodendauer der Bewegung findet ihren Ausdruck in dem Abstand zweier phasengleicher Punkte voneinander. Dieser Abstand ist natürlich der Geschwindigkeit der Bewegung des Rasters bzw. des Films bei der Aufnahme proportional. Der Abstand der Randzacken voneinander ist um so weiter, je schneller der Raster sich bewegt bzw. je kürzer die Aufnahmezeit ist. Ist also die Laufzeit bekannt, so läßt sich die Periodendauer aus der Aufnahme genau berechnen. Erfolgt dagegen die Organbewegung nicht parallel zur Schlitzrichtung, so entspricht die im Kymogramm dargestellte nicht der wahren Amplitude (Abb. 4). Diese wird durch die Verbindung von mindestens je 2 phasengleichen Umkehrpunkten gefunden. Der senkrechte Abstand zwischen den beiden Verbindungslinien entspricht der Amplitude. Bei Aufnahmen mit laufendem Film müssen mindestens je 2 phasen- und zeitgleiche Umkehrpunkte in Verbindung gebracht werden, und zwar nicht die Kurvenpunkte selbst, sondern ihre Projektion auf die Streifenunterteilung. Die Zusammenfassung aller gleichartigen Umkehrpunkte ergibt den sogenannten *Bewegungsraum* (STUMPF), der den Spielraum aller in der Projektionsebene des Films verlaufenden Bewegungen umfaßt. Es muß dabei betont werden, daß die

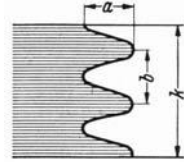


Abb. 3. Ablesung der Bewegungsamplitude a einer Randkurve und der Periodendauer b bei gleichmäßiger, rhythmischer Bewegung eines Organs, dessen Randlinie senkrecht zur Rasterschlitzrichtung verläuft (nach STUMPF).

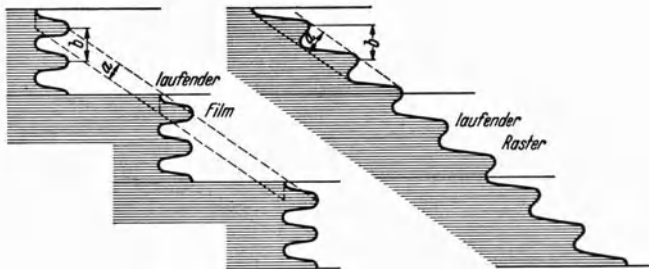


Abb. 4. 'Ablesung der Bewegungsamplitude a und der Periodendauer b bei gleichmäßiger, rhythmischer Bewegung eines Organs, dessen Randlinie schräg zur Rasterschlitzrichtung verläuft (nach STUMPF).

Verbindung aller medialen und lateralen Endlagen durchaus nicht etwa einem bestimmten Zustandsbild des Organs entsprechen muß, die Verbindung aller Medialpunkte am Herzen also nicht ein Bild der Systole gibt und umgekehrt. Die Endstellungen werden im allgemeinen an den verschiedenen Teilen des Organs nicht zu gleicher Zeit erreicht, was bei der Darstellung des Bewegungsraumes nicht berücksichtigt wird. Es lassen sich deshalb auch niemals Volumbestimmungen allein aus ihm ableiten. Nur bei Beachtung der Zeitverhältnisse sind gewisse Rückschlüsse hierauf möglich. Der Vorzug der Darstellung des Bewegungsraumes beruht darin, daß hierbei auf den ersten Blick umschriebene Bewegungsausfälle erkannt werden, was praktisch von großem Wert sein kann. Aus der Größe der einzelnen Amplituden oder des ganzen Bewegungsraumes

dürfen nun allerdings auch noch keine festen Schlüsse auf die wirklichen Randbewegungen des Organs gezogen werden. Die oben geschilderten Verhältnisse würden ohne Einschränkung zutreffen, wenn z. B. das Herz nur pulsatorische Bewegungen aufwies. Es ist aber mit Recht von verschiedenen Forschern (HECKMANN, LUDWIG) darauf hingewiesen worden, daß neben diesen pulsatorischen Bewegungen Lageverschiebungen des ganzen Herzens eine große Rolle spielen. Diese erfolgen durchaus nicht immer gleichsinnig mit der eigentlichen Herzpulsation, so daß es zu einer nicht sicher zu beurteilenden Entstellung der Randkurven wie auch ihrer Amplitude kommt. Es ist sogar möglich, daß Lageverschiebung und Pulsation jeweils in entgegengesetzter Richtung verlaufen. Im Kymogramm kommt es dann zu einer Aufhebung der Bewegung und scheinbarem Bewegungsstillstand. Auch die Drehung des Herzens spielt möglicher-

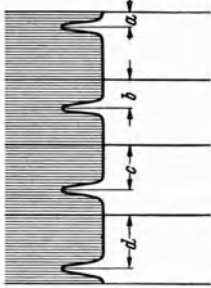


Abb. 5. Randkurven bei peristaltischer Bewegung (nach STUMPF).

weise eine größere Rolle bei seiner Bewegung. Diese läßt sich im Kymogramm überhaupt nicht darstellen. Dies alles zeigt, wie vorsichtig man in der Beurteilung von wechselnden Amplituden zu sein hat. Diese Fehlerquellen betreffen das Flächenkymogramm und das Einschlitzkymogramm in gleicher Weise. Nur gibt das Flächenkymogramm eher die Möglichkeit, derartige Lageänderungen zu erkennen und zu berücksichtigen, während dies im Einschlitzkymogramm nicht möglich ist, da der Gesamtüberblick über das Herz fehlt.

Ein zweites entscheidendes Merkmal eines jeden Kymogramms ist die Form der *Randkurven*. Diese Kurvenform ist der Spiegel des zeitlichen Ablaufes der Bewegungen der randbildenden Teile. Eine rasche Bewegung bildet sich bei waagerechter Schlitzrichtung, z. B. als fast waagerechte Linie ab; je langsamer die Bewegung verläuft, eine desto steilere Richtung nimmt die Randkurve an. Eine gerade Linie in einer Randkurve entspricht einer gleichmäßigen Bewegung, während die bogenförmig verlaufende eine Beschleunigung oder Verlangsamung ausdrückt. Eine Sinuskurve entsteht bei Pendelbewegungen. Verlaufen dabei die Lateral- und Medialbewegungen nicht mit der gleichen Geschwindigkeit, so sind auch die Kurvenschenkel verschieden groß. Sehr häufig finden wir am Herzen eine Hakenform als Ausdruck einer langsamen Auswärts- und schnellen Einwärtsbewegung. Dazwischen gibt es noch die verschiedensten Übergänge, schleudernde und abgestufte oder aufgesplitterte Bewegungen, Trapez- bzw. Dreiecksformen, Doppelbögen usw. Als Ausdruck der Ruhe zeigt sich bei Aufnahmen mit laufendem Film eine senkrecht zum Raster verlaufende Linie, bei Aufnahme mit laufendem Raster die ununterbrochen verlaufende Organgrenze.

Schließlich ist für die Beurteilung der Flächenkymogramme die *Zeitbeziehung* der einzelnen Kurvenpunkte an den verschiedenen Stellen von Bedeutung. Wie wir oben bei der Besprechung des Bewegungsraumes bereits erwähnten, fallen durchaus nicht etwa alle medialen und lateralen Endpunkte zeitlich zusammen. Will man sich also aus einem Kymogramm ein bestimmtes Zustandsbild herausgreifen, so dürfen nur zeitlich zusammenfallende Punkte miteinander in Beziehung gebracht werden. In der Ausführung gestaltet sich dies einfach, da alle Punkte mit einem gleichen Abstand von der Rasterlinie demselben Zeitpunkt entsprechen. Man braucht also nur mit dem Zirkel gleiche Abstände

von dort abzugreifen, um Zeitvergleiche durchführen zu können. Diese Zeitvergleiche sind von besonderer Bedeutung, wenn die Randbewegungen an einem Organ nicht gleichzeitig erfolgen, besonders also bei peristaltischen Bewegungen (Abb. 5). Hierbei findet man eine gleichmäßige Verschiebung eines bestimmten Phasenpunktes von der Rasterlinie in den einzelnen Kymogrammmstreifen.

Zu erwähnen wären schließlich noch die wechselnden *Dichteänderungen*, die außer mit der Densographie exakt nicht erfaßt werden können. Sie entstehen sowohl durch Volumänderungen des durchstrahlten Organs, wie auch dadurch, daß sich bei runden Gebilden bei einer Seitenverschiebung eine größere Kalotte in den Strahlengang schiebt.

B. Kymographie des gesunden Herzens.

1. Der Bewegungsraum des linken Ventrikels.

Betrachtet man in einem Kymogramm den linken unteren Herzbogen, so fallen sogleich die hier im Verhältnis zu den meisten anderen Randgebieten des Herzens besonders kräftigen Zacken auf. Dieser Befund deckt sich mit den Erfahrungen bei der Durchleuchtung, bei der man ja ebenfalls hier besonders ausgeprägte Bewegungen bemerken kann. Dieses Gebiet ist nach oben stets genau abgesetzt durch die völlige Änderung der Zackenform im benachbarten Abschnitt, während die untere Begrenzung durch das Zwerchfell gebildet wird. Die Zackengröße ist kranial und caudal meist nicht gleich. Um sich über die Verteilung der Zackengröße ein genaueres Bild zu machen zu können, hat STUMPF empfohlen, durch Verbindung aller lateralen und medialen Endpunkte den Bewegungsraum des Herzrandes darzustellen, wobei allerdings noch einmal betont sei, daß dieser nicht etwa ein Abbild der Systole und Diastole darstellt. Im allgemeinen besitzt der Bewegungsraum eine Sichelform, deren Spitze entweder kranial oder caudal liegt. STUMPF hat zwecks leichterem Kennzeichnung diese beiden Typen mit I — Bewegungsraum an der Herzspitze breit, kranial schmal — und II — Sichelspitze an der Herzspitze — benannt. Zwischen beiden Typen liegt noch eine Übergangsform, bei der die Amplitude der Randzacken kranial und caudal etwa gleich ist. In großen Reihenuntersuchungen bei Jugendlichen und Erwachsenen konnte STUMPF feststellen, daß in diesem Alter der Bewegungstyp I am häufigsten ist. Er fand sich bei Jugendlichen in etwa 60% der Fälle, der Typ II und der Übergangstyp umfaßten etwa je 20%. Bei Erwachsenen war der Typ II noch seltener, während seine Zahl im Greisenalter wieder anstieg (30%). Bei Herzgrößenmessungen konnte er feststellen, daß sich der Typ II besonders bei großen Herzen fand, und zwar lagen meist die Breitenmaße über dem Durchschnitt. Nicht immer ist dieser Typ II fixiert, er kann z. B. nach Arbeitsleistung gleichzeitig mit der Arbeitstachykardie oder bei starker Ausatmung in den Typ I übergehen. In zahlreichen Fällen fand sich gleichzeitig mit dem Typ II eine funktionelle Minderwertigkeit des Herzens, sei es, daß nur leichtere Störungen vorlagen, sei es bei organischen Herzkrankheiten. Hierbei war dann allerdings der Typ II fixiert. Natürlich liegt diesen Verschiedenheiten des Bewegungsraumes keine einheitliche Ursache zugrunde. STUMPF hält es für möglich, daß es sich beim Typ II um einen Kontraktionsrückstand der Spitzenteile handelt, wodurch es zu einer geringeren Bewegung dieser Teile kommt. In krankhaften Fällen können kraniale Hypertrophien

oder caudale Atrophien das gleiche Bild hervorrufen. Wir wissen ja aus den Untersuchungen KIRCHS, daß derartige Veränderungen zonenweise vor sich gehen. Wenn aus der Beobachtung des Typ II auch keine bindenden Schlüsse gezogen werden können, so ist seine Häufung in krankhaften Fällen nach Ansicht von STUMPF erwiesen, der sich mehrere Untersucher in ähnlicher Form angeschlossen haben. Von anderen ist diese Typeneinteilung völlig abgelehnt worden, da sie keine Folgerungen auf die Leistungsfähigkeit des Herzens zulasse (HOLST, KLIONER, KOPPELMANN und SPERANSKY). Auch HECKMANN hat darauf hingewiesen, daß die im Kymogramm sichtbaren Randzacken in ihrer Größe nicht den Volumschwankungen des Herzens entsprechen müssen, sondern durch Überdeckung zweier Bewegungsarten starke Verzeichnungen möglich sind. Besonders beim Vorhandensein stärkerer Pendelbewegungen, wie sie erstmalig von GROEDEL röntgenkinematographisch gefunden wurden, kann es je nach der Art des Pendelns trotz gleichartiger Amplituden sowohl zur Bildung eines Typ I wie II kommen. Derartige Pendelbewegungen fand HECKMANN auch bei sicher herzgesunden Personen häufig, sie waren von der Herzfrequenz, dem Zwerchfellstand usw. abhängig, so daß er es für möglich hält, daß die von STUMPF beobachteten Umwandlungen der Typen des Bewegungsraumes teilweise durch ein verändertes Pendeln bedingt werden.

Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen konnten wir feststellen, daß der Typ II für das Kindesalter keinesfalls eine pathognomonische Bedeutung haben kann, da er sich besonders bei Kindern unterhalb des 10.—12. Lebensjahres häufiger findet als der Typ I. Auch in dieser Altersklasse ist nicht ausschließlich ein bestimmter

	Typ I	Typ II	Bewegungs- raum parallel	Bewegungs- raum in der Mitte leicht eingengt
Bis 10 Jahre. .	2	49	14	9
Über 10 Jahre. .	22	13	7	13

Typ vertreten. Es kommen bereits in den ersten Jahren Fälle mit ausgesprochenem Typ I zur Beobachtung. Sie bleiben aber bis kurz vor dem Pubertätsalter in der

Minderzahl, erst in dieser Zeit erfolgt der Umschwung. Die Aufstellung gibt eine Übersicht über die von mir erhobenen Befunde bei 129 herzgesunden Kindern.

STUMPF hatte bei seinen Untersuchungen an Jugendlichen (14—20 Jahre) teilweise auch beobachten können, wie diese Umwandlung von Typ II zu Typ I Hand in Hand mit der allgemeinen körperlichen Kräftigung erfolgte.

Worauf diese Änderung mit zunehmendem Alter zurückzuführen ist, vermögen wir noch nicht zu entscheiden. Nach dem Gesagten drängt sich die Vermutung auf, man könne in dieser Änderung der Herztätigkeit einen Reifungsvorgang erblicken. Es ließe sich unter dieser Voraussetzung vorstellen, daß bei einem Teil der Herzen, die noch in späteren Jahren diesen im Kindesalter häufigeren Typ aufweisen, gleichzeitig aber funktionell minderwertig sind, er ein Ausdruck eines allgemeinen Zurückbleibens in der Entwicklung ist. — Betrachtet man Kymogramme von Kindern der ersten Lebensjahre, die teilweise Bewegungen an der Herzspitze völlig vermissen lassen, so gewinnt man den Eindruck, als ob die Verteilung der Tätigkeit der einzelnen Herzabschnitte hier eine wesentlich andere sei als in späteren Jahren (Abb. 6). Wir wissen ja besonders aus den Untersuchungen BÖHMES, daß die Bewegung des Blutstromes nicht allein durch die Kontraktion der Herzwände hervorgerufen wird, sondern

daß daneben die Bewegungen der Atrioventrikulargrenze, der sogenannten Ventilebene, von besonderer Bedeutung sind. BÖHME konnte bei Tieren durch Kontrastanreicherung des Blutes mit Thorotrast zeigen, daß die Ventilebene bei der Ventrikelsystole von den sich verkürzenden Papillarmuskeln zur Herzspitze hin gerissen wird. Die Klappen bleiben dabei geschlossen, so daß durch die Bewegung einmal eine Druckwirkung auf das in den Ventrikeln befindliche Blut ausgeübt wird, die gemeinsam mit der Kontraktion der Ventrikelnwände dieses in die Arterien treibt. Daneben wird eine starke Saugwirkung ausgeübt, die das in den Venen befindliche Blut in den Vorhof hineinzieht. Dieser rhythmische Ansaugung des Blutes ließ sich in den beiden großen Hohlvenen deutlich nachweisen. Bei der Diastole erweitert sich der Ventrikelraum wieder, die Klappen öffnen sich und stülpen sich über das im Vorhof befindliche Blut hinüber. Sie wirken hierbei, wie es STRAUB kürzlich ausgedrückt hat, wie die Greifarme eines

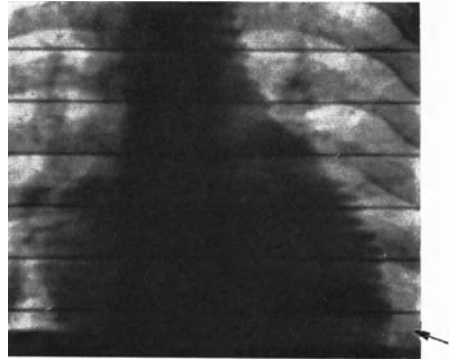


Abb. 6. Kymogramm eines 2-jährigen Kindes. Keine sichtbaren Herzbewegungen an der Herzspitze.

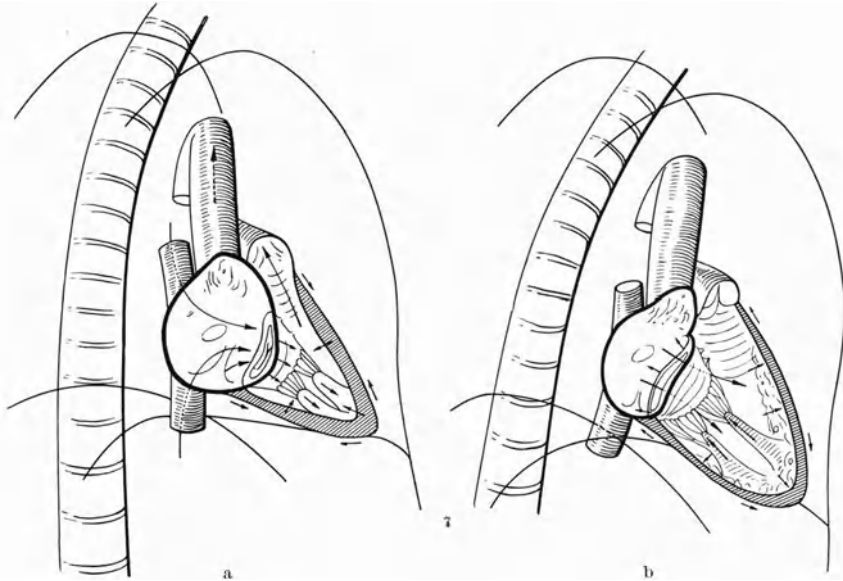


Abb. 7a und b. Schematische Darstellung der Kammerhofbewegung. Die Papillarmuskeln ziehen die geschlossene Klappe als Ganzes tiefer, verkürzen sich dabei und rücken näher zusammen. Gleichzeitig tritt die Kranzfurche tiefer, jedoch nicht so ausgiebig wie der mittlere Teil des Vorhofbodens. Die Pfeile bezeichnen die Blutbewegung und die Kontraktionsrichtung (nach BÖHME).

Baggers. Die Ventilebene würde demnach auf der einen Seite als Druck-, auf der anderen als Saugpumpe wirken (Abb. 7). Die beim jungen Kinde oft ganz geringfügigen Randpulsationen der Ventrikel, die keinesfalls als allein hinreichend für die Beförderung des Blutes angesehen werden können, fordern

geradezu, wenn wir so sagen dürfen, das Vorhandensein einer starken inneren Bewegung. Selbst beim Erwachsenen mit seinen auch im Verhältnis zur Herzgröße viel kräftigeren Randbewegungen haben BRAUS, STRAUB u. a. festgestellt, daß die äußerlich sichtbare Gestaltsveränderung nur zum geringsten Teil der Ausdruck für die Volumschwankungen sein kann.

In geeigneten Fällen gelang es BÖHME, auch ohne Anwendung von Kontrastmitteln, die Ventilebene beim Menschen darzustellen. Es bedarf dazu einer besonderen Einstellung, damit ihre Bewegungen in einem optimalen Winkel zum Film und zu den Rasterschlitzen ablaufen. Er fand als zweckmäßigste

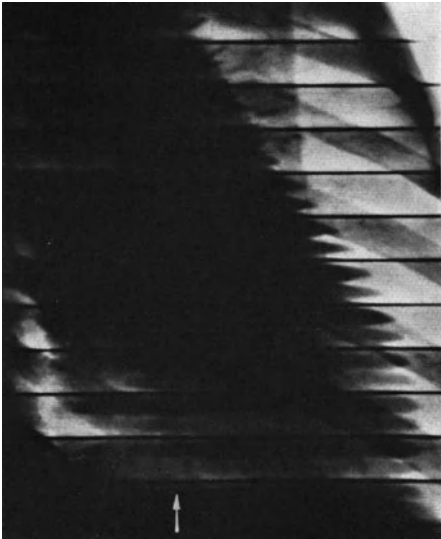


Abb. 8. Darstellung der Ventilebene.

Stellung den ersten schrägen Durchmesser verbunden mit einer Schrägstellung des Rasters, so daß die Schlitze im Verhältnis zur Körperachse von hinten oben nach vorn unten verlaufen. Es ist uns auch im Kindesalter gelungen, die Bewegungen der Ventilebene zur Darstellung zu bringen. Die Aufnahme (Abb. 8) wurde unter den genannten Bedingungen angefertigt. Wir erkennen auf ihr am vorderen Herzrand Ventrikelsacken, am hinteren Rand Vorhofbewegungen. Im Herzschatten selbst können wir noch eine weitere Zackenlinie erkennen. Diese befindet sich an der Grenze des Ventrikels, der durch seine kräftigen Dichteänderungen gekennzeichnet ist, vom Vorhof, der solche Dichteänderungen vermissen läßt. Die Amplitude der Zacken an dieser inneren Grenze

ist wesentlich größer als die an der äußeren Ventrikelwand. Hier haben wir also das Abbild der Bewegungen der Atrioventrikulargrenze vor uns. — Derartige Aufnahmen sind allerdings nur möglich, wenn das Herz in seinem Kammerteil deutliche Dichteänderungen aufweist und keine Störung des Bildes durch Lungenzeichnung verursacht wird. Eine wesentliche praktische Bedeutung haben solche Darstellungen infolgedessen noch nicht gewonnen.

Es ist also möglich, daß die Bewegungsarmut in der Spitzengegend bei jungen Kindern dadurch bedingt ist, daß die Bewegungen sich bei ihnen fast ausschließlich an der Ventilebene abspielen, während die Bewegungen an der äußeren Herzwand und besonders der Gegend der Herzspitze zurücktreten.

Bei einer solchen Betrachtung würde man allerdings voraussetzen, daß die im Kymogramm sich in den Randzacken abbildenden Bewegungen ganz vorwiegend durch die örtlichen Eigenbewegungen der Ventrikelwand bedingt sind. Daneben muß aber doch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch hier eine stärkere Entstellung und Beeinflussung der Randzacken durch Gesamtbewegungen des Herzens zustande kommt. So würde eine diastolische Aufwärtsbewegung genügen, um den Bewegungsraum in Richtung auf den Typ II hin zu verändern. Eine schematische Darstellung wird dies am leichtesten deutlich

machen (Abb. 9). Auf dem linken Herzrand sind an verschiedenen Punkten jeweils zwei Bewegungen graphisch dargestellt: 1. die diastolische Pulsationsbewegung, also die Eigenbewegung der Ventrikelwand und 2. die Lageverschiebung nach aufwärts, eine Bewegung des ganzen Herzens. Suchen wir die Resultante aus diesen beiden Bewegungen und verbinden nun alle gefundenen Punkte miteinander, so ergibt sich ein Bewegungsraum vom Typ II, obwohl die Eigenbewegungen des Ventrikels an allen Stellen gleich groß angenommen wurden. Eine solche Aufwärtsbewegung wird man besonders dann erwarten müssen, wenn das Herz in der Diastole nach unten keine größere Ausdehnungsmöglichkeit besitzt, so z. B. bei Querlage und Zwerchfellhochstand. Diese Verhältnisse treffen nun in der Tat besonders bei jüngeren Kindern zu, so daß die Möglichkeit einer Beeinflussung hier gegeben ist. Beim Erwachsenen fand BÖHME in Fällen mit ausgesprochenem Zwerchfellhochstand, daß das Herz diastolisch stark hochgehoben wird, so daß es gezwungen ist, während der Systole das Zwerchfell nach abwärts zu drücken, bzw. sich um seine Sagittalachse nach abwärts zu drehen. Er stellte dabei sogar diastolische Eindellungen der Herzwand durch das hochgedrängte Zwerchfell fest. Diese letztere Beobachtung haben wir bei Kindern nicht machen können, sie treffen sicher nur bei besonders starkem Hochstand des Zwerchfells zu.

Noch eine weitere Möglichkeit wäre zu erwähnen. HECKMANN berichtet, daß er bei Erwachsenen sehr häufig ein systolisches Rechtspendeln des ganzen Herzens beobachten konnte. Er traf es besonders bei steil- oder mediangestellten Herzen oder beim Tropfenherz an. Es kommt hierbei zu einer Summation der Eigenbewegung und der Lageänderung vorwiegend in den caudalen Abschnitten, also wieder zu einer Änderung des Bewegungsraumes auch bei überall gleichmäßiger Pulsation zum Typ I hin. Wir haben derartige Pendelbewegungen, die wir später noch näher besprechen werden, bei Kindern nur gelegentlich gefunden, was zum Teil ebenfalls mit der bei jungen Kindern stärkeren Querlage zusammenhängen wird. Auch hierin kann man eine weitere Erklärungsmöglichkeit dafür sehen, daß der ausgesprochene Typ I in diesem Alter so selten ist. Man sollte allerdings erwarten, daß der Zeitpunkt der Änderung des Typs früher läge, wenn diese Gründe maßgebend wären. Wir wissen, daß die kindliche Herzform im allgemeinen vom 6. Jahr ab der des Erwachsenen stark angenähert ist (HECHT, GRÄVINGHOFF). Es ist ja aber durchaus denkbar, daß gewisse Unterschiede auch in den nächsten Jahren bestehen, die wir noch nicht zur Darstellung bringen konnten. Wir müssen diese Frage vorerst also offenlassen, sie wird sich nach Beobachtung größerer Untersuchungsreihen vielleicht beantworten lassen.

Neben der Feststellung des Typus des Bewegungsraumes ist es auch wünschenswert, sich über das Ausmaß der Randbewegungen ein Bild zu verschaffen, um Vergleichswerte zu erhalten. Die Bestimmung der Amplitude an nur einer

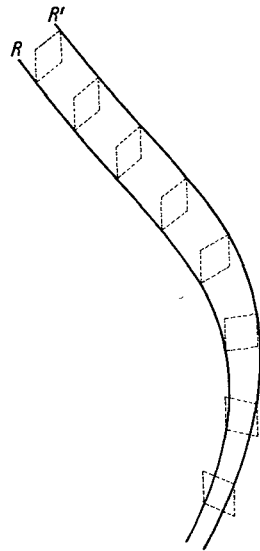


Abb. 9. Darstellung der Änderung des Bewegungsraumes durch Summation einer überall gleichmäßigen Pulsationsbewegung und einer Aufwärtsbewegung. Die beiden Bewegungsrichtungen sind an verschiedenen Punkten des Herzrandes R eingezeichnet, die jeweiligen Resultanten ergeben die diastolische Lage des Herzrandes R' .

Stelle ist hierfür naturgemäß unzureichend. Wir haben deshalb nach dem Vorschlag von STUMPF in jedem Rasterabschnitt an entsprechenden Stellen die Amplitude gemessen. Die Summe dieser Abstände dividiert durch die Zahl der Rasterfelder ergibt dann die *mittlere Schlagamplitude*. STUMPF fand bei normalen Erwachsenen Schwankungen zwischen 2,6—6 mm. Im Kindesalter beobachteten

	3—5	6—9	10—13 Jahre
Mittlere Schlagamplitude	2—4,5	2,7—5	3,3—6,4

wir, wie zu erwarten, ein langsames Ansteigen der Werte mit dem Alter. Die nebenstehenden Zahlen geben Mittelwerte, die

wir bei einer großen Zahl von Untersuchungen fanden. In den ersten Lebensjahren sind die Werte so häufig nur ungenau zu ermitteln, daß wir sie in der Aufstellung fortgelassen haben.

Niedrige Werte fanden sich besonders bei schweren Herzmuskelschädigungen. Auch bei großen Herzen ist die Schlagamplitude oft klein. Es ist dies erklärlich, da die Randbewegungen eines Hohlraumes bei gleichem Förderungseffekt um so geringer sein können, je größer der Hohlraum selbst ist.

2. Herzmessungen am Kymogramm.

In diesem Zusammenhang möchten wir noch auf einige andere Herzmessungen zu sprechen kommen. Die Herzflächenmessung ist auch am Kymogramm durch-

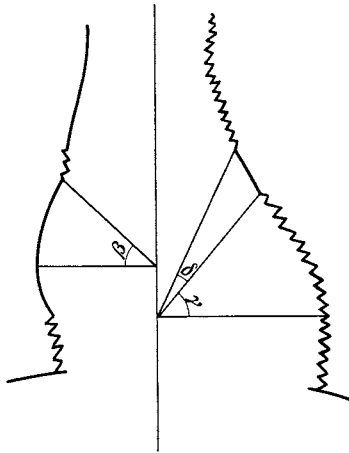


Abb. 10. Darstellung der Winkelmessung im Kymogramm.

föhrbar, welche Methode man dabei auch anwenden will. Das Kymogramm bietet dabei den Vorzug, daß man im Gegensatz zu der Ausmessung der üblichen Herzfernaufnahme in der Lage ist, durch Trennung der Systole und Diastole stets dieselbe Kontraktionsphase zu untersuchen. STUMPF hat darauf hingewiesen, daß der Verzeichnungsfehler bei einer Aufnahme aus 1 m statt aus 2 m Entfernung wesentlich geringer ist als der bei Vernachlässigung der Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Endlage. Er beträgt im ersten Fall etwa 0,2 cm, im zweiten etwa 0,5 cm. Es ist natürlich erforderlich, immer den gleichen Zustand des Herzens messend zu vergleichen. WELTZ hat vorgeschlagen, stets die inspiratorische Endlage bei ruhiger unbeeinflusster Atmung diastolisch gemessen allen

Herzgrößenbestimmungen zugrunde zu legen. Die Berücksichtigung der Atmung ist von großer Bedeutung, da diese das Herzbild stark beeinflussen kann.

Schließlich wäre noch eine letzte Messung zu erwähnen, die ebenfalls von STUMPF angeregt worden ist. Das Kymogramm läßt ja durch die verschiedene Ausprägung der Randzacken wesentlich genauer als die einfache Aufnahme erkennen, welcher Herzteil in einem bestimmten Bezirk randbildend ist. STUMPF hat deshalb empfohlen, um den Anteil der verschiedenen Herzabschnitte bei Reihenuntersuchungen vergleichen zu können, den Herzrand nach Graden einzuteilen. Er fand dabei als zweckmäßig den Winkel zwischen dem linken Median-

abstand und der linken Kammervorhofsgrenze (γ), den den linken Vorhof einschließenden Winkel (δ) und den Winkel zwischen rechtem Medianabstand und Herzgefäßgrenze rechts (β) (Abb. 10). Die Winkel γ und δ geben uns einen gewissen Anhaltspunkt über die Größe und Ausdehnung des linken Ventrikels und linken Vorhofes, woraus bei der Beurteilung pathologischer Fälle Schlüsse gezogen werden können. STUMPF gibt nebenstehende Mittelwerte an.

γ	δ	β
43	10	45 Grad
± 4	± 6	± 15 Variation

Wir konnten bei unseren Untersuchungen ähnliche Werte feststellen, doch waren die Abweichungen vom Mittelwert größer. Es ist dies erklärlich, wenn man die starke Formveränderung des Herzens während des Kindesalters berücksichtigt. Dieses ist auch stärker als im Erwachsenenalter Lageänderungen, z. B. bei wechselndem Zwerchfellstand, unterworfen, wodurch die Winkel verändert werden. Bindende Schlüsse lassen sich aus den Maßen also nicht gewinnen, immerhin geben sie doch in geeigneten Fällen einen erwünschten Hinweis.

3. Die Zackenform im Gebiet des linken Ventrikels.

Wie wir bereits oben erwähnten, findet sich am linken unteren Herzbogen, also dem Gebiet, das durch den linken Ventrikel gebildet wird, eine besonders kräftige Zackenform. Diese Zacken setzen sich im allgemeinen aus einer mehr schräg verlaufenden, also langsameren Lateralbewegung, und einer mehr waagerechten schnellen Medialbewegung zusammen. Es entspricht dies der längeren Auffüllung und kurzen ruckartigen Entleerung der Ventrikel. Von dieser Idealform der Kammerbewegung finden sich aber zahlreiche Abweichungen, die auch bei gesunden Herzen beobachtet werden können. Gerade bei jüngeren Kindern sehen wir z. B. ebenso häufig einen symmetrischen Aufbau der Zacke, also keinen Unterschied in der Geschwindigkeit der Randbewegung in Systole und Diastole. In anderen Fällen sehen wir einen bogenförmigen Verlauf der Lateralbewegung, der je nach der Anordnung des Bogens konkav oder konvex einer Beschleunigung im End- oder Anfangsteil der Systole ausdrückt.

Die Bewegungen im kranialen und caudalen Teil des Ventrikelbogens gleichen sich ebenfalls nicht. Der Raster bildet ja mit dem Herzrand an verschiedenen Stellen stets wechselnde Winkel. Nur in einem umschriebenen Bezirk steht er senkrecht zu ihm. An dieser Stelle gibt uns das Kymogramm Kurven, die ein genaues Abbild der Randbewegungen sind. Sobald er dagegen von dieser Senkrechten abweicht, kommt es zu Verzeichnungen, die sich störend auswirken. Je spitzer der Winkel ist, desto größer und schlanker erscheinen die Randkurven, ohne daß ihnen entsprechende Bewegungen des Herzrandes zugrunde liegen. Eine schematische Zeichnung erklärt die Verhältnisse am leichtesten (Abb. 11). Wir sehen die vom Schlitz X aufgezeichneten Bewegungen eines kugeligen, sich allseitig ausdehnenden Gebildes von a nach a' sich getreu abbilden. Durch den Schlitz Y wird dagegen nicht die Bewegung von b nach b' , sondern nach c' aufgezeichnet, es bildet sich also nicht stets der gleiche Punkt ab, sondern ein ganzer Abschnitt. Die Zackenhöhe entspricht deshalb auch nicht der wirklichen Randbewegung (CIGNOLINI). Bei der Verwendung der Flächenkymographie mit laufendem Raster ist der Wechsel der Randpunkte noch stärker als bei Aufnahmen mit laufendem Film, weil ja hier niemals ein Punkt fortlaufend beobachtet wird. Bei der Einschlitzkymographie muß man mit diesem Fehler ebenso

rechnen, wenn man nicht einen drehbaren Kymographen verwendet, bei dem der Raster jeweils senkrecht auf den Herzrand eingestellt werden kann (HECKMANN, STUMPF). Ein getreues Abbild der Ventrikelbewegung erhalten wir also nur in der Gegend des Medianabstandes. Kranial und caudal müssen wir mit Verzeichnungen rechnen. Wir sehen dementsprechend kranial spitzere und höhere Zacken. Die Bewegungen im caudalen Teil, an der Herzspitze, haben öfter eine stark abgerundete plumpe Form. Wir haben es in dieser Gegend ja nicht nur mit vorwiegend in einer horizontalen Ebene ablaufenden Bewegungen zu tun, es

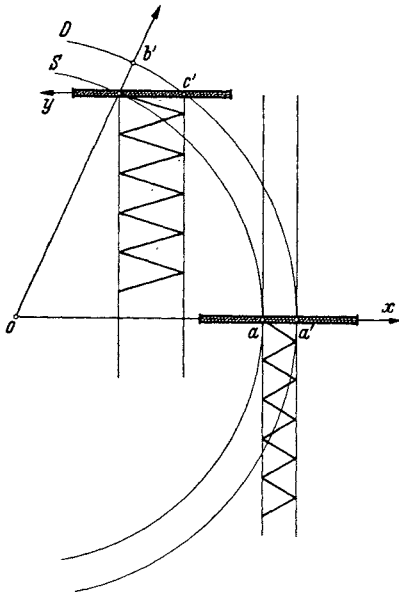


Abb. 11. Schematische Darstellung der Änderung der Randzacken bei wechselnder Stellung des Rasters zum Organrand (nach CRGNOLINI).

macht sich hier vielmehr deutlich der Einfluß einer senkrechten Komponente, der Hebung der Herzspitze, bemerkbar. Je stärker diese Hebung ist, desto ausgesprochener ist die Abrundung der Randkurven. Besonders bei steilgestellten Herzen kann man diese Veränderungen gut beobachten.

Betrachten wir eine Randzacke genauer, so können wir an ihr verschiedene, aus der Herzphysiologie bekannte Abschnitte unterscheiden. Die Lateralbewegung entspricht, wie erwähnt, der Diastole. In einzelnen Fällen fanden wir einen steileren Anstieg ihres letzten Teiles. Allein aus dem Auftreten einer kleinen derartigen Zacke läßt sich allerdings noch kein sicherer Schluß auf ihre Bedeutung ziehen. Um zu einer näheren Klärung zu gelangen, bedarf es vorher der Feststellung, ob es sich dabei wirklich um eine Eigenbewegung des Herzrandes an dieser Stelle oder eine mitgeteilte Bewegung, z. B. durch Pendeln

oder Umformung, handelt. Eine Pendelbewegung kommt für die Erklärung nicht in Frage, da wir teilweise auch am rechten Herzrand gleichzeitig eine kleine Lateralbewegung beobachteten, das Herz also eine Form- und keine Lageänderung erfuhr. Auch eine Umformungsbewegung halten wir für unwahrscheinlich, weil die Erhebung in den caudalen Abschnitten deutlicher war als in den kranialen, während die in der Anspannungszeit erfolgende Umformung das Herz mehr der Kugelform annähert und dementsprechend zu einer Verbreiterung der kranialen Abschnitte führt. Wir möchten vielmehr in dieser Erhebung den Ausdruck einer kleinen Volumzunahme der Kammer durch die Vorhofssystole erblicken, die im allgemeinen allerdings so wenig ins Gewicht fällt, daß sie nicht als Herzrandbewegung in Erscheinung tritt (Abb. 12). ZDANSKY und ELLINGER fanden auf Einschlitzkymogrammen eine entsprechende Bewegung und legen ihr die gleiche Bedeutung zu. — Mit der lateralen Endstellung fällt die Anspannungszeit zusammen, der die in der Medialbewegung sich ausprägende Systole folgt.

Zugleich mit dem Aortenklappenschluß, dem lateralen Umkehrpunkt der Aortenzacke also, kommt es meist zu einer Knickbildung. Die Kurve verläuft

nun ungefähr senkrecht, der Herzrand führt zur Zeit keine Bewegungen aus, das Herz befindet sich in der Verharrungszeit. In diesem Abschnitt kommt zum Teil wieder eine kleine Lateralzacke zur Beobachtung, die von ZDANSKY und ELLINGER auf den Semilunarklappenschluß bezogen wurde. HECKMANN stützte diese Auffassung dadurch, daß er nachweisen konnte, daß diese Zacke nach Blutdruckerhöhung, z. B. infolge Adrenalininjektion, auftrat und nach Rückkehr des Blutdruckes zum Ausgangswert wieder verschwand. Sie verdankt ihre Entstehung nach seiner Auffassung nur zum geringsten Teil einer Volumzunahme des Herzens, wie es STUMPF angenommen hatte, der sie mit dem Zurückströmen des Blutes kurz vor dem Klappenschluß erklärte. Mit Recht wird von HECKMANN darauf hingewiesen, daß eine solche „Refluxzacke“ bei Aorteninsuffizienz besonders groß werden müsse, was aber den tatsächlichen Verhältnissen nicht entspricht (Abb. 13). Er konnte bei Mitralfehlern auch im Ventrikelkymogramm des rechten Herzrandes eine genau entsprechende Zacke beobachten, die er mit dem erhöhten Druck im kleinen Kreislauf und dem dadurch bedingten stärkeren Zuwerfen der Pulmonalklappe erklärte. Die Aortenschlußzacke wird wahrscheinlich durch den Rückstoß der auf die geschlossenen Klappen treffenden Blutsäule der Aorta hervorgerufen, der sich von dort dem ganzen Herzen mitteilt. Die Zacke ist auch in den Volumkurven STRAUBs teilweise angedeutet sichtbar.

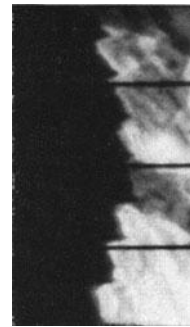


Abb. 12. Einfluß der Vorhofflössigkeit auf die Ventrikelzacke.

Überhaupt mußte es für die Bewertung der Kymographie von besonderem Interesse sein, zu entscheiden, ob eine Übereinstimmung zwischen den kymographisch festgelegten Bewegungen und den von STRAUB gewonnenen Volumkurven festzustellen ist. STUMPF hat dies abgelehnt, während ZDANSKY und ELLINGER und später HECKMANN eine weitgehende Übereinstimmung bei Einschlitzkymogrammen, in denen manche Einzelheiten noch besser hervortreten, gefunden haben. Es darf natürlich nicht außer acht gelassen werden, daß alle dem Herzrand mitgeteilten, nicht am Ort entstehenden Bewegungen (Pendel- und Umformungsbewegung) die Kurven beträchtlich entstellen. Hinzu kommt, daß auch die Umgebung des Herzens nicht ohne Einfluß bleibt, da Veränderungen des Perikard und der Lungen sich ebenfalls auf die Herzbewegungen auswirken. Nur in einzelnen Fällen wird man also eine reine, der Volumkurve entsprechende Randbewegung im Kymogramm finden.

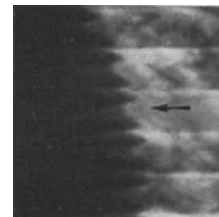


Abb. 13. Aortenschlußzacke.

4. Umformungsbewegungen.

Wie bereits mehrfach erwähnt, macht das Herz häufig bei jeder Aktion nicht nur eine Änderung seiner Füllung, sondern ebenso auch seiner Gestalt und Lage durch. Wir wissen ja, daß die Gestalt des Herzens weitgehend von seinem Tonus abhängig ist. Während ein muskelkräftiges Herz im allgemeinen eine mehr kugelige Gestalt besitzt, hängt das schlaffe Herz bei schmalen Thorax und tiefstehendem Zwerchfell lang herab oder liegt bei höherstehendem Zwerchfell

diesem breit auf. Es ist einleuchtend, daß das Herz auch im Verlauf einer Aktion sich nicht nur konzentrisch verengern und erweitern, vielmehr je nach dem Kontraktionszustand seine Gestalt ändern wird. Mit zunehmender Kontraktion wird es mehr zur Kugelform hinstreben, mit abnehmender zur Form des schlaffen, hypotonischen Herzens. Im allgemeinen sind diese Formänderungen gering und schwer zu erfassen, nur in einzelnen Fällen nehmen sie einen solchen Grad an, daß sie leicht sichtbar gemacht werden können. Man muß aber auch sonst sich vor Augen halten, daß leichte Formänderungen der Randzacken durch derartige Gestaltänderungen bedingt werden können. Die Abb. 14 zeigt eine solche

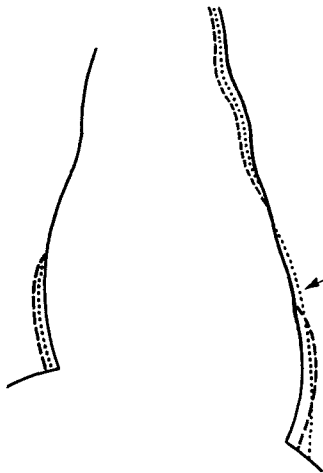


Abb. 14. Umformungsbewegung.
 — systolische Endlage,
 - - - diastolische Endlage,
 ····· Mitte der Diastole.

Umformungsbewegung deutlich. Ausgehend von den Aortenzacken, um eine Zeitbestimmung zu ermöglichen, wurden alle Punkte, die der Systole (—) und der Diastole (- - -) entsprechend, miteinander verbunden. Es fällt im Kymogramm bereits jetzt auf, daß im kranialen Abschnitt des linken Ventrikels sich der Herzrand in Systole und Diastole deckt, die lateralen Umkehrpunkte aber außerhalb dieser Grenze liegen. Verbindet man nun auch alle Punkte, die etwa der Hälfte der Diastole entsprechen (····) miteinander, so erkennt man, daß diese Linie nicht zwischen den beiden ersten verläuft, sondern im kranialen Teil des linken Ventrikels auf die lateralen Umkehrpunkte trifft. Die Herzfigur erfährt also hier im Verlauf der Diastole eine Ausbuchtung. Wie kommt es zu dieser Erscheinung? Das in der Systole gut kontrahierte Herz vergrößert mit zunehmender Diastole sein Volumen, wodurch es zu einer Lateralbewegung im

Kymogramm kommt. Mit dem Fortschreiten der diastolischen Füllung kommt es aber gleichzeitig zu einer Erschlaffung, wodurch die Gestalt des Herzens geändert wird, es hängt schlaffer nach unten, die Herztaille bildet sich stärker aus. Es kommt infolgedessen in den kranialen Abschnitten zum Auftreten von zwei entgegengesetzten Bewegungen, von denen die durch die Gestaltänderung bedingte die stärkere ist, was ein diastolisches Einwärtsrücken zur Folge hat. In den caudalen Abschnitten dagegen fällt die Richtung der Gestaltänderungsbewegung und der Auffüllungsbewegung zusammen, sie verstärken sich also gegenseitig. In der Systole halten sich beide Bewegungen kranial etwa die Waage und fallen auch zeitlich zusammen, so daß der Herzrand fast keine Bewegung aufweist. Caudal besitzen sie wieder die gleiche Richtung und summieren sich dementsprechend. Die Umformungsbewegung läßt sich in diesem Fall so deutlich darstellen, weil die Erschlaffung und die damit verbundene Gestaltänderung des Herzens vorwiegend in die zweite Hälfte der Diastole fällt. Wenn sie, was gewiß meist der Fall sein wird, der Auffüllung parallel geht, würde eine derartige zeichnerische Darstellung nicht mehr möglich sein, da sich beide Komponenten nicht voneinander trennen ließen. Man wird in einem solchen Fall nur kranial sehr geringe und caudal kräftige Randzacken erhalten, also den Bewegungstyp I. Es wäre denkbar, daß die bei jüngeren Kindern fast regelmäßig andere Gestaltung des Bewegungsraumes (parallel oder Typ II) unter anderem

auch hierdurch beeinflußt wird. Infolge eines höheren Herztonus könnten die Umformungsbewegungen und Gestaltänderungen gering sein oder fehlen. Das Herz weist außerdem in diesem Alter eine mehr kugelige Form auf als das des Erwachsenen.

5. Pendelbewegungen.

Neben diesen Änderungen der Füllung und der Gestalt ist das Herz nun auch noch Lageverschiebungen unterworfen. Derartige Bewegungen wurden von GROEDEL nach röntgenkinematographischen Untersuchungen beschrieben und später von verschiedenen anderen Autoren bestätigt, die sie sowohl bei der Durchleuchtung wie kymographisch beobachteten (BREDNOW und SCHAARE, HECKMANN, ZDANSKY und ELLINGER). Im Kymogramm sind sie dadurch gekennzeichnet, daß am linken und rechten Herzrand gleichgerichtete Bewegungen auftreten, so daß der Eindruck eines Zickzackbandes entstehen kann. Die Randzacken selbst werden dabei naturgemäß stark verändert und geben kein Bild mehr von den Volumschwankungen des Herzens. So sehen wir in der Abb. 15 (schematisch) am rechten unteren Herzrand (*R*) auffällige Doppelzacken, während links (*L*) recht tiefe, aber sonst unauffällige Zacken zu finden sind. Führt man eine genaue Zeitbestimmung der einzelnen Kurvenpunkte durch, so kann man feststellen, daß die Aortenklappenöffnung, also der Beginn der Austreibungszeit links mit dem lateralen Umkehrpunkt und rechts mit der oberen der beiden Doppelzacken zusammenfällt. Der Aortenklappenschluß entspricht links einem Punkt etwa in der Mitte der Medialbewegung, rechts der Einsenkung zwischen den Doppelzacken. Es folgt nun sowohl links wie rechts eine Rechts- und bald darauf wieder eine Linksbewegung, die sich aus den Eigenbewegungen des Herzrandes nicht erklären ließe. Nach einer Zeit, die etwa der Verharrungszeit entspricht, ist diese pendelnde Bewegung beendet und es kommt nun wieder beiderseits zum Auftreten der diastolischen Auffüllungsbewegung. Diese beiderseitigen Randbewegungen lassen sich auflösen in die üblichen Randbewegungen (*L'* und *R'*) und eine deutliche Pendelbewegung *P*. Diese Pendelbewegung fällt in diesem Fall in die Verharrungszeit, offenbar ist dem Herz während der Systole ein kräftiger Bewegungsimpuls mitgeteilt worden, der sich auch nach Beendigung der Kontraktion als Lageänderung auswirkt.

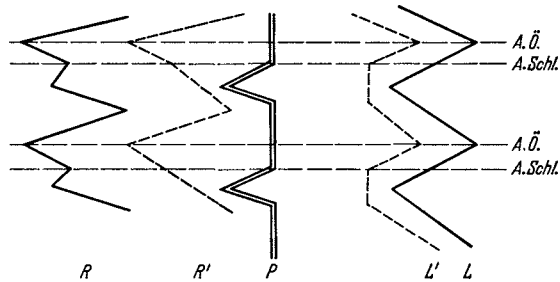


Abb. 15. Schematische Darstellung eines Falles von Pendelbewegungen. Die im Kymogramm gefundenen Randbewegungen *L* und *R* setzen sich zusammen aus den Eigenbewegungen *L'* und *R'* und der Pendelbewegung *P*. Zeitlich liegt die Pendelbewegung in der Verharrungszeit nach Beendigung der Austreibungszeit.

Wir in der Abb. 15 (schematisch) am rechten unteren Herzrand (*R*) auffällige Doppelzacken, während links (*L*) recht tiefe, aber sonst unauffällige Zacken zu finden sind. Führt man eine genaue Zeitbestimmung der einzelnen Kurvenpunkte durch, so kann man feststellen, daß die Aortenklappenöffnung, also der Beginn der Austreibungszeit links mit dem lateralen Umkehrpunkt und rechts mit der oberen der beiden Doppelzacken zusammenfällt. Der Aortenklappenschluß entspricht links einem Punkt etwa in der Mitte der Medialbewegung, rechts der Einsenkung zwischen den Doppelzacken. Es folgt nun sowohl links wie rechts eine Rechts- und bald darauf wieder eine Linksbewegung, die sich aus den Eigenbewegungen des Herzrandes nicht erklären ließe. Nach einer Zeit, die etwa der Verharrungszeit entspricht, ist diese pendelnde Bewegung beendet und es kommt nun wieder beiderseits zum Auftreten der diastolischen Auffüllungsbewegung. Diese beiderseitigen Randbewegungen lassen sich auflösen in die üblichen Randbewegungen (*L'* und *R'*) und eine deutliche Pendelbewegung *P*. Diese Pendelbewegung fällt in diesem Fall in die Verharrungszeit, offenbar ist dem Herz während der Systole ein kräftiger Bewegungsimpuls mitgeteilt worden, der sich auch nach Beendigung der Kontraktion als Lageänderung auswirkt.

In einem anderen Fall sehen wir ebenfalls rechts unten auffällige Doppelzacken, für die wir aus den Volumschwankungen keine geeignete Erklärung finden. Außerdem stellen wir bei einem Zeitvergleich mit den Aortenbewegungen fest, daß die Medialbewegung des linken Ventrikels bereits beträchtlich vor Beginn der Austreibungszeit einsetzt. Es ist dies nichts Ungewöhnliches, STUMPF hat derartige Zeitverschiebungen bei genauen Messungen besonders in den kranialen

Abschnitten des linken Ventrikels sehr häufig gefunden. Auch hier halten wir das Vorliegen einer Pendelbewegung für möglich. Diese liegt in diesem Fall am Ende der Diastole und ist nach links gerichtet (Abb. 16).

Die Art dieser Pendelbewegungen ist offenbar sehr wechselnd. Es sind von anderen Autoren besonders auch während der Systole auftretende Pendelbewegungen beschrieben worden, am häufigsten wurde das systolische Rechtspendeln beobachtet. Es finden sich hierbei am linken Herzrand infolge der Summation der systolischen Medialbewegung der Kammerwand und der Pendelbewegung besonders tiefe Zacken. Auf der rechten Seite behält der Herzrand seine Stellung systolisch fast bei, da sich die Einwärtsbewegung und die entgegengesetzte Pendelbewegung aufheben. Im Verlauf der Diastole mit dem Zurückschwingen des ganzen Herzens nach links kommt es auch rechts zu einer Medial-

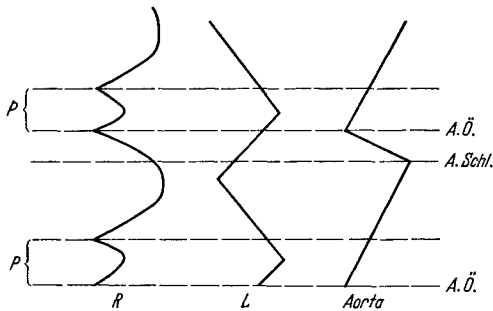


Abb. 16. Pendelbewegung, diastolische P.

bewegung. Es entspricht hier der mediale Umkehrpunkt nicht dem Ende der Systole. Schließlich wäre noch das systolische Linkspendeln zu erwähnen, auf das HECKMANN hingewiesen hat. Es zeichnet sich im Kymogramm durch das Auftreten von Doppelzacken am linken Herzrand aus; infolge der Pendelbewegung rückt das Herz in der zweiten Hälfte der Systole wieder nach links, was

sich in der zweiten Zacke ausprägt. Hervorgerufen wird diese Pendelbewegung wahrscheinlich durch die Auffüllung der Aorta. Diese streckt sich nach den Untersuchungen von WELTZ systolisch (Gartenschlauchphänomen) und übt damit einen Rückstoß auf das Herz aus. Besonders bei herabgesetzter Elastizität der Aorta wird sich eine solche fortgeleitete Bewegung stark auswirken können, und so ist diese Erscheinung auch gerade in krankhaften Fällen mit Hypertension und Aortensklerose gefunden worden.

Über die Häufigkeit derartiger Pendelbewegungen bestehen verschiedene Ansichten. HECKMANN will sie sehr oft gesehen haben und mißt ihnen deshalb für die Beurteilung der kymographischen Befunde eine große Bedeutung bei. Im Gegensatz zu ihm hat STUMPF sie nur ganz gelegentlich beobachtet. Auch wir konnten uns auf Grund unserer Beobachtungen an Kindern nicht davon überzeugen, daß sie sehr verbreitet sind. Immerhin dürfen sie keinesfalls unberücksichtigt bleiben, da man sonst leicht zu schweren Fehldeutungen der Kurven kommen kann. Auch die Erklärung mancher Zeitversetzungen ist, worauf HECKMANN hinweist, ungezwungener möglich, wenn man sie mit den Umformungs- und Pendelbewegungen in Beziehung bringt. So hatten wir bei dem oben geschilderten Fall von Umformungsbewegung festgestellt, daß im kranialen Abschnitt der linken Kammer der laterale Umkehrpunkt sich, verglichen mit den Aortenbewegungen, im diastolischen Teil der Herztätigkeit befindet. Die systolische Medialbewegung setzt also kranial scheinbar wesentlich früher ein als caudal. Dieses Verhalten hat STUMPF, wie erwähnt, sehr häufig gefunden, er beobachtete zeitliche Versetzungen mit einem früheren Einsetzen der Medialbewegung in den kranialen Abschnitten bis 0,2 Sek. vor den caudalen. Es wird

dadurch fast der Eindruck einer von kranial nach caudal fortschreitenden peristaltischen Bewegung erweckt. Nach allen bisherigen physiologischen Beobachtungen ist eine derartige Anschauung abzulehnen. Es ist im Gegenteil festgestellt worden, daß der Kontraktionsreiz sich von der Spitze kranialwärts ausbreitet, wobei die zeitlichen Differenzen zwischen den einzelnen Bezirken 0,02 Sek. nicht überschreiten. Schon hieraus läßt sich folgern, daß die starken Unterschiede im Einsetzen der Bewegung nicht örtlichen Verschiedenheiten entsprechen, sondern daß es sich nur um Vortäuschungen durch Gestalt- bzw. Lageveränderungen des Herzens handelt. — Während STUMPF ein kranial früheres Einsetzen der Medialbewegung in 60% seiner Fälle beobachtete, konnten wir im Kindesalter stärkere Verschiebungen nur wesentlich seltener feststellen. Auch hierin möchten wir einen Hinweis darauf erblicken, daß Umformungs- und Pendelbewegungen im Kindesalter eine geringere Rolle spielen als später.

6. Linkes Herzohr.

Wie erwähnt setzt sich am linken Herzrand der Ventrikel scharf vom Vorhof bzw. dem Herzohr ab. Sahen wir im Ventrikelgebiet eine große Hauptbewegung, die, wenn auch mit gewissen Verzeichnungen und Entstellungen, ein Abbild der Volumschwankung in der Herzkammer gab, so haben wir es im Vorhofgebiet stets mit Mischbewegungen zu tun. Wir hatten ja bereits bei der Besprechung der Randzacken im Ventrikelgebiet darauf hingewiesen, daß man stets zwischen Eigenbewegungen und mitgeteilten Bewegungen zu unterscheiden habe. Die Eigenbewegungen der Vorhofswand werden nun ganz regelmäßig von fortgeleiteten Bewegungen stark überlagert, was ihre Deutung natürlich wesentlich erschwert. Es kommt hinzu, daß die Eigenbewegungen der Vorhöfe sehr gering sind und deshalb eine genaue Messung und Unterscheidung oft kaum möglich ist. Es ist verständlich, daß die Verhältnisse im Kindesalter, wo es sich in allem um kleinere Größenordnungen handelt, noch ungünstiger liegen als beim Erwachsenen. Wir müssen uns aus diesem Grunde auch darauf beschränken, nur die wichtigsten Bewegungsformen im Vorhofgebiet zu beschreiben. Man kann im allgemeinen zwei oder drei Zacken in jeder Herzphase unterscheiden, deren Entstehung aber sehr wechselnd ist. Besonders in der Nähe des Ventrikels findet sich häufig eine mit der Kammerbewegung synchron verlaufende Zacke, die durch Fortpflanzung der kräftigen Kammerbewegung auf den muskelschwachen Vorhof bedingt ist. Auf der anderen Seite machen sich in der Nähe der Arteria pulmonalis oft deren Bewegungen bemerkbar, die ebenfalls auf den Vorhof fortgeleitet werden. Daneben bildet sich noch meist das Ende der Vorhofsdiastole und die Systole selbst als kleine Zacke kurz vor der Ventrikelzacke ab. Sie entspricht also der wirklichen Eigenbewegung. In zahlreichen Fällen sind keinerlei Bewegungen erkennbar, sei es, daß sie zu gering ausgebildet sind, sei es, daß sie zu stark von der gerade hier am Hilus besonders dichten Lungenzeichnung überlagert werden. Man muß also feststellen, daß eine genauere Deutung der Randbewegungen am linken Vorhof meist nicht möglich ist und besonders für klinische Zwecke ganz ausscheidet. Es ist dies um so bedauerlicher, als andernfalls vielleicht wichtige Rückschlüsse auf die Vorhofstätigkeit hätten gezogen werden können. Mit Hilfe von Einschlitzkymogrammen hat man vom rechten Vorhof aufschlußreichere Kurven erhalten können (ZDANSKY und ELLINGER), so daß für wissenschaftliche Einzelfragen auf diesem Wege noch

Fortschritte zu erhoffen sind. STUMPF hat densographische Untersuchungen auch am Vorhofkymogramm angestellt, deren Ergebnisse sich aber nicht in allem mit den von anderen Autoren gefundenen decken. Es mögen hier methodische Mängel der Densographie eine Rolle spielen, wie z. B. die Veränderungen durch die Dichtigkeitsschwankungen der überlagernden Hilusgefäße. — Man darf über diesen Schwierigkeiten aber nicht vergessen, daß das Flächenkymogramm uns gegenüber der gewöhnlichen Herzfernaufnahme den großen Vorteil bietet, daß wir die Ausdehnung der Herzohrbezirke genau festlegen und daraus allein oft schon wichtige Schlüsse ziehen können.

7. Rechter Herzrand.

Betrachtet man den rechten unteren Herzbogen, so sieht man in sehr zahlreichen Fällen zwei stark voneinander verschiedene Bewegungsarten. In den untersten Abschnitten zeigen sich die gleichen Zacken, wie wir sie im Gebiet des linken Ventrikels beschrieben haben, in den höher gelegenen Abschnitten dagegen Mischbewegungen, wie am linken Vorhof. Dieser Befund, der bei Erwachsenen ebenfalls von allen Autoren erhoben wurde, hat die Frage wieder aufgeworfen, welchem Herzteil der rechte Herzrand im Röntgenbilde angehöre. Nach der üblichen Auffassung, die sich besonders auf anatomische, aber auch auf röntgenologische Untersuchungen stützte, wurde der ganze rechte Herzrand vom rechten Vorhof gebildet. ASSMANN betont, daß die Beteiligung der einzelnen Herzabschnitte an der Randbildung wahrscheinlich abhängig von der Thoraxform und dem Zwerchfellstand, insbesondere der Atemphase sei. Eine steile Herzform in einem langen schmalen Thorax und Zwerchfelltiefstand begünstige eine Randbildung des rechten Ventrikels in den untersten Abschnitten. Diese Neigung werde durch eine Inspiration noch verstärkt, bei der das Herz mit seiner Spitze eine Drehung nach vorn medial durchmache. FETZER, der sich im Anschluß an kymographische Untersuchungen näher mit dieser Frage befaßt hat, weist allerdings darauf hin, daß in einzelnen anatomischen Abbildungen ebenfalls eine Randständigkeit des rechten Ventrikels am unteren Herzrand dargestellt sei. Er erwähnt außerdem die in diesem Zusammenhang wichtige, aber zu wenig berücksichtigte Tatsache, daß an der Leiche die Arterien leer und kontrahiert, die Venen und Vorhöfe dagegen stark mit Blutgerinnsel gefüllt und erweitert seien. Es komme hierdurch post mortem zu einer starken Veränderung der Lagebeziehungen, so daß man keine Schlüsse auf das Verhalten bei Lebzeiten ziehen könne. — Wir dürfen deshalb wohl in den Fällen, in denen wir am rechten unteren Herzrand reine Ventrikelbewegungen feststellen, annehmen, daß der rechte Ventrikel hier wirklich randbildend ist. Wir finden aber im allgemeinen keine scharfe Trennung zwischen rechtem Ventrikel- und Vorhofgebiet.

Es ist das dadurch bedingt, daß das rechte Herzohr dem Ventrikel hier zungenförmig aufgelagert ist und caudalwärts immer mehr an Tiefe verliert. Gerade in diesen Teilen wird die Bewegung der Kammer noch vorherrschen, obwohl diese nicht mehr randbildend ist, und nur schwache angedeutete Vorhofsbewegungen werden sich ihr hinzugesellen. Je mehr wir den Herzrand kranialwärts verfolgen, desto geringer werden die Kammerbewegungen, um sich in einem Teil der Fälle ganz zu verlieren. Eine ganz einwandfreie Abgrenzung des Ventrikelgebietes ist deshalb nicht möglich, weil die Bewegungen eines ganz flachen und

entsprechend bewegungsarmen Vorhofs von denen der Kammer ja auch völlig überdeckt werden können (ASSMANN, HOLST, KLIONER, KOPPELMANN und SPERANSKY, STUMPF).

Die Bewegungsform im Gebiet des rechten Vorhofs ist grundsätzlich nicht von der des linken unterschieden. Die Zacken lassen sich oft besser erkennen, weil der Herzrand hier etwa senkrecht zum Rasterschlitz verläuft und auch nicht so stark von der Hiluszeichnung verdeckt wird. Es sind auf Grund von Einschlitzkymogrammen teilweise sehr eingehende Schilderungen der Vorhofs-bewegungen gegeben worden (ZDANSKY und ELLINGER). Wir möchten auf eine nähere Beschreibung verzichten, da auch hier die Gefahr der Verzeichnung durch mitgeteilte Bewegungen besteht, die leicht Anlaß zu Fehldeutungen geben kann. Nur die wichtigsten auch im Flächenkymogramm sichtbaren Zacken möchten wir erwähnen, einmal die der Vorhofsdiastole und -systole entsprechenden, zum anderen die von der Ventrikelbewegung fortgeleiteten. Nach der Öffnung der Atrioventrikularklappen kommt es öfter zu einer deutlichen Medialbewegung auf Grund der Entleerung des Vorhofs in den Ventrikel. Im ganzen ist das Bild der Vorhofs-bewegung bei verschiedenen Fällen so wechselnd, daß eine genauere Unterscheidung wertlos erscheint. Will man aber aus einem bestimmten Grunde Aufklärung über die Zugehörigkeit einer Zacke gewinnen, so ist dies nur durch einen genauen Zeitvergleich möglich. Wir halten es für falsch z. B. von Doppelzacken zu sagen, daß die eine immer der Vorhofs-, die andere der Ventrikel-diastole entspreche. Es verlangt hier jeder Fall eine erneute Untersuchung und Bestimmung. Von einer gewissen klinischen Bedeutung ist dagegen das Maß des Anteils des Vorhofs und Ventrikels an der Randbildung. Es lassen sich nämlich hieraus manchmal Schlüsse auf die Größe und Funktion dieser Herzteile ziehen. Die Ansichten über den Normalbefund gehen allerdings recht auseinander. Nach WILKE finden sich regelmäßig in der ganzen unteren Hälfte bis $\frac{3}{5}$ des unteren Herzbogens deutliche Ventrikelzacken. Wir haben dagegen in Übereinstimmung mit den meisten anderen Beobachtern (FETZER, STUMPF, KLIONER und IVANOV) im allgemeinen nur in den untersten Abschnitten reine Ventrikelzacken gefunden. Die durch den Vorhof bedingten Mischbewegungen sind allerdings oft so gering, daß sie leicht übersehen werden können. Auf Grund unserer Befunde konnten wir auch nicht die Ansicht von WILKE bestätigen, daß eine Ausdehnung des Vorhofbezirkes bzw. das gänzliche Fehlen von Ventrikelzacken bereits ein Zeichen einer funktionellen Minderwertigkeit bedeute. Im Hinblick auf die oben wiedergegebenen Beobachtungen ASSMANNs kann uns dies nicht überraschen, da im Kindesalter bei den häufig quergelagerten Herzen nicht damit gerechnet werden kann, daß sich der rechte Ventrikel regelmäßig darstellt. Auch Verschiebungen der Grenze nach der anderen Richtung kommen vor, daß also der Ventrikel bis zur Hälfte und darüber randbildend wird. Wir haben aber bei gesunden Kindern nie beobachtet, daß der ganze rechte Herzrand nur vom Ventrikel begrenzt war. Ein solcher Befund weist auf krankhafte Verhältnisse hin.

8. Die großen Gefäße.

Auch an den großen arteriellen Gefäßen, der Aorta und Pulmonalis finden wir eine ausgeprägte Randzackenbildung als Ausdruck kräftiger Bewegungen. Diese Bewegung ist ja vom Durchleuchtungsbild bereits lange bekannt. Beobachtet

man die Randzacken genauer, so erkennt man, daß sie etwa das Spiegelbild der Ventrikelzacken darstellen. Wir sehen in der Systole eine fast waagerechte, also sehr schnelle kurze Lateralbewegung, der in der Diastole eine meist schräge und dementsprechend langsame Medialbewegung folgt. Die Strömungsverhältnisse liegen hier umgekehrt wie beim Ventrikel, wir haben eine schnelle Auffüllung und langsame Entleerung. Auf den ersten Blick könnte man annehmen, die Randzacken der Aorta seien ebenso wie die der Ventrikel durch Weiteänderungen bedingt. Man müßte dann, da es sich um eine allseitige gleichmäßige Erweiterung handelt, an verschiedenen Stellen, also z. B. links und rechts, stets die gleichen Ausschläge erwarten. Vergleicht man aber die Amplitude verschiedener Punkte, so sieht man oft große Unterschiede. Auch bei einer Änderung der Aufnahmebedingungen, so beim Vergleich der Randzacken in Inspiration und Expiration, wodurch die Strömungsverhältnisse ja nicht so grundlegend verändert werden, ändern sich die Amplituden derartig, daß man daraus schließen kann, daß die Bewegungen nicht allein durch Weiteänderungen, sondern zu einem großen Teil durch Lageverschiebungen bedingt sein müssen. Die Bedeutung derartiger Lageverschiebungen wurde bereits auf Grund von Durchleuchtungsbefunden erkannt (DIETLEN). Doch konnten erst kymographische Aufnahmen eine genauere Messung ihres Ausmaßes ermöglichen. Besonders die systematischen Untersuchungen von WELTZ haben uns hier wesentlich weitergebracht. Durch die gleichzeitige Füllung der Speiseröhre mit einem Kontrastmittel gelang es ihm, nicht nur die lateralen, sondern auch die medialen Aortenzacken gut zur Darstellung zu bringen. Er fand dabei, daß der laterale wie der mediale Rand der Aorta desc. gleichgerichtete und auch annähernd gleich große Amplituden aufwiesen, d. h., daß meist überhaupt keine Weiteänderung, sondern nur eine Lageverschiebung festzustellen war. Nachprüfungen im Tierversuch ergaben ebenfalls, daß die Hauptbewegung durch Lageänderung bedingt wird. Die systolische Weitenzunahme betrug dagegen nur 3—4% des Aortendurchmessers, so daß die hierdurch bedingte Lateralbewegung fast völlig von der Lageänderung überdeckt wurde. WELTZ vergleicht zur Erklärung dieser Lageänderung die Aorta mit einem gekrümmten Gartenschlauch. Wird dieser plötzlich mit Wasser gefüllt, so können wir an ihm regelmäßig eine Streckbewegung beobachten, die zu einer Vergrößerung des Krümmungsradius führt. Ähnliche Verhältnisse haben wir auch bei der Aorta vor uns. Je weiter wir die Aorta desc. nach abwärts verfolgen, desto kleiner sehen wir die Bewegungsamplitude werden, da sich diese Streckbewegung nur im Arcusteil auswirkt. Es stellte sich heraus, daß für die Größe der Amplitude folgende Umstände von entscheidender Bedeutung sind: die Blutdruckamplitude, die Rohrkrümmung und anatomische Beweglichkeit, die Wandbeschaffenheit und die Rohrweite. Der Einfluß der Blutdruckamplitude war schon länger bekannt aus Beobachtungen an Fällen von Aorteninsuffizienz, bei denen meist auffällig große Randbewegungen gefunden wurden. Der zweite Einfluß macht sich unter anderem bei Vergleich der Amplitudengröße in inspiratorischer und expiratorischer Atemstellung bemerkbar. Wir sehen nämlich im allgemeinen bei Ausatmung wesentlich größere Randzacken auftreten als bei Einatmung. Infolge der expiratorischen Hochbewegung des ganzen Herzens verliert der Aortenbogen an Spannung, da die Befestigungspunkte seiner beiden Schenkel dem Scheitelpunkt angenähert werden. — Der Einfluß der Wandbeschaffenheit macht sich besonders im Alter

mit zunehmender Starre der Aortenwand bemerkbar; die Bewegungen werden hierdurch erheblich gehemmt. Im Kindesalter findet man im Verhältnis zur Aortenweite eher größere Ausschläge als beim Erwachsenen. Es scheinen hier Weiteänderungen eher eine Rolle zu spielen, wenn auch der Anteil der Lageänderungen am Aufbau der Randzacken bei ihnen noch überwiegt. — Der Einfluß der Rohrweite schließlich bedarf im Kindesalter nicht der Beachtung, er wird bei aneurysmatischen Aortenerweiterungen beobachtet, bei denen die Bewegungsamplituden ebenfalls stark verkleinert sind. — Nach dem Gesagten ist nicht zu erwarten, daß etwa die Aortenrandkurve ein Abbild der Aortendruckkurve wäre. Wir haben ja gesehen, daß neben den Blutdruckschwankungen noch verschiedene andere Umstände einen maßgeblichen Einfluß auf ihre Gestaltung nehmen. Es wird uns deshalb nicht erstaunen, wenn die Aortenrandkurve auch bei normalen Fällen ein recht verschiedenes Aussehen haben kann. Im Kindesalter ist die Beurteilung der Aorta dadurch erschwert, daß oft nur ein kleiner Teil von ihr sichtbar wird, ja in den ersten Lebensjahren wird die Aorta bekanntlich nicht selten ganz von der Pulmonalis überdeckt. Dabei geben die obersten Teile der Aorta oft kein für Vergleiche genügendes Bewegungsbild, da die Lageveränderungen des Arcus nach WELTZ mehr in ventrodorsaler Richtung verlaufen und sich deshalb auf der Sagittalaufnahme nicht getreu abbilden. Wir sehen deshalb, daß die Zacken der Gegend des Arcus nicht selten starke Verschiedenheiten untereinander aufweisen (Abb. 17). Tieferliegende Teile der Aorta desc. werden im allgemeinen erst bei älteren Kindern sichtbar. Wir möchten in diesem Zusammenhang kurz darauf hinweisen, daß wir ebenso wie GRÄVINGHOFF im Gegensatz zu DUHEM gelegentlich bereits im Säuglingsalter einen deutlich ausgebildeten Aortenknopf beobachteten, ein Befund, der im Beginn des Schulalters die Regel war.

Die Randbewegungen der Art. pulm. sind zwar grundsätzlich die gleichen wie die der Aorta, im einzelnen bestehen aber in ihrer Ausbildung oft beträchtliche Unterschiede. Die Amplitude ist nicht immer gleich, sie kann sowohl bei der Aorta wie bei der Pulmonalis größer sein. Es hängt dies wahrscheinlich mit der wechselnden Beweglichkeit der beiden Gefäße zusammen. Dabei bestehen keine Beziehungen zwischen großen Amplituden der Pulmonalis und einem betonten zweiten Pulmonalton, wie man es vielleicht vermuten könnte. Nicht selten sehen wir nicht die übliche Zackenform, sondern nur eine kurze Schleuderzacke, entsprechend der Pulmonalbewegung, daneben aber kleine Ausschläge, wie wir sie als bezeichnend für Vorhofsbewegungen kennengelernt haben (Abb. 18). Es wird dadurch der Eindruck einer abgestuften diastolischen Medialbewegung hervorgerufen. In Wirklichkeit ist in diesem Bezirk das linke Herzohr randbildend, nur auf der Höhe der systolischen Lateralbewegung wird die Pulmonalis

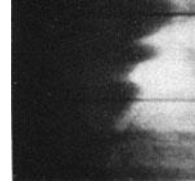


Abb. 17. Wechselnde Zackenform am Arcus aortae.

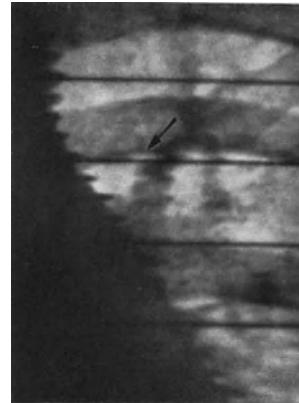


Abb. 18. Geringe Pulmonalbewegungen.

sichtbar. Die kleinen Erhebungen entsprechen zeitlich meist der Vorhofsdiaστοle und Ventrikeldiaστοle, gelegentlich ist auch nur eine dieser Zacken vorhanden. Wir konnten diesen Befund besonders auch bei Fällen mit einer Mitralkonfiguration bei klinisch normalen Verhältnissen erheben. Während GRÄVINGHOFF die Vorbuchtung des zweiten Herzbogens auf ein verstärktes Vorspringen der Pulmonalis bezieht, stellten wir bei unseren Fällen fest, daß sie überwiegend dem linken Herzohr zuzuschreiben war, während die Pulmonalis manchmal nicht und sonst nur vorübergehend, wie oben geschildert, zu sehen war. Die Zahl ausgesprochener Fälle ist allerdings, wie auch DIETLEN und SCHALL betonen, gering.

Das Verhalten der Aorta asc. unterscheidet sich in vielen Punkten von dem der Aorta desc., so daß wir sie hier gesondert besprechen möchten. Sie kommt im Kindesalter zwar nur im kleineren Teil der Fälle zu Gesicht, so daß klinisch ihre Beobachtung keine große Rolle zu spielen pflegt. Für das Verständnis

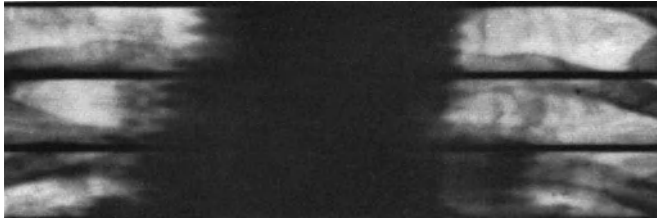


Abb. 19. Aortenbewegungen (Ausschnitt).

der ganzen Bewegungen des Herzens kann sie uns aber einige wichtige Hinweise geben. STUMPF hat als erster beobachtet, daß die Zackenform der Aorta asc. oft stark von der der Desc. abweicht, und daß der Gipfelpunkt rechts regelmäßig vor dem linken liegt. Die Abb. 19 zeigt diese Verhältnisse ebenfalls deutlich. Wir können darauf auch noch einen weiteren Unterschied feststellen. Die Amplitude ist nämlich auf der rechten Seite fast doppelt so groß wie auf der linken. Wir sehen also, daß die Randzacken der rechten und linken Seite in den drei entscheidenden Punkten nicht übereinstimmen: der Form, der Größe und der zeitlichen Lage. Diese Unterschiede können nicht durch den Einfluß des Blutstroms in der Aorta hervorgerufen werden. Der Druckverlauf und die Druckhöhe sind an beiden Stellen etwa gleich und auch die zeitliche Verspätung des Druckanstieges in der Desc. ist so gering, daß sie nicht ins Gewicht fällt. Es muß also noch eine andere Ursache für diese Unterschiede bestehen. WELTZ hat nachweisen können, daß sich hier der Einfluß fortgeleiteter Ventrikelpulsationen bemerkbar macht. Auch bei der Aorta asc. handelt es sich also um eine Mischbewegung, deren Aufbau bestimmt wird durch 1. den Aortenfaktor; 2. den Ventrikelfaktor. Der Aortenfaktor setzt sich genau so wie bei der Aorta desc. aus der Lageveränderung und Weitenänderung zusammen. Während die Weitenänderung an den verschiedenen Punkten des Gefäßes gleich sein wird, kann das Ausmaß der Lageänderung ganz verschieden sein, je nach der Beweglichkeit des entsprechenden Gefäßabschnittes. Bei Hochdrängung des Herzens, wodurch es zu einer gewissen Entspannung der Asc. kommt, werden wir daher hier größere Amplituden finden. Der Ventrikelfaktor ist der Ausdruck der vom Ventrikel auf die Aorta übertragenen Bewegung. WELTZ stellte fest, daß der Beginn des Einwirkens des Ventrikelfaktors in die Auffüllungszeit und das Ende

in die Anspannungszeit zu verlegen ist. Bedingt wird der Ventrikelfaktor durch die diastolische Vergrößerung des Ventrikels, wodurch die Aorta asc. nach rechts oben außen verschoben wird. Hinzu kommt die im Augenblick der Anspannung erfolgende ruckartige Aufrichtung des Herzens, die sich ebenfalls auf die Aorta asc. fortpflanzt. Beide bringen also eine Verstärkung der Lateralbewegung mit sich. Durch Summation dieser vom Ventrikel fortgeleiteten Bewegungen zu der Aorteneigenbewegung kommt es zu der Phasenverschiebung der Aorta asc. gegenüber der Aorta desc. Je geringer die Phasenverschiebung ist, desto mehr überwiegt der Aortenfaktor, je größer sie ist, desto ausgesprochener ist der Ventrikelfaktor. Im Kindesalter ist die Aorte asc. bekanntlich in den meisten Fällen auf Sagittalbildern schlecht zu erkennen. Das Kymogramm gibt hier auch keine wesentliche Änderung. Es ist allerdings auf einem solchen möglich, mit Bestimmtheit zu entscheiden, ob die Randbildung durch die Aorta oder z. B. die Vena cava sup. bedingt ist. Wir finden an der Cava kleine Mischbewegungen, die denen des rechten Vorhofs ähneln. Es ist dies ja auch zu erwarten, da sich Druckschwankungen vom Vorhof zur Cava ungehemmt fortpflanzen können. Soweit die Aorta asc. in einem Teil ihres Verlaufs sichtbar war, konnten wir im allgemeinen ein deutliches Überwiegen des Aortenfaktors feststellen. Stärkere zeitliche Versetzungen gegenüber der Desc. waren nur ausnahmsweise zu finden. Die Kurvenform der Randzacken zeigte allerdings häufiger gewisse Unterschiede, die Zackenform glich rechts öfter einem gleichschenkligen Dreieck, während sie links mehr einem rechtwinkligen ähnelt. Der Ventrikelfaktor ist besonders groß bei Zwerchfellhochstand, z. B. auch in unserer Abb. 19. Dem Herzen ist eine Bewegungsmöglichkeit nach links und unten durch das Zwerchfell genommen. Hier müssen Bewegungsimpulse also vorwiegend nach rechts und oben auswirken. Klinisch bedeutsamer ist, daß eine Herzvergrößerung bei großer Herzexkursion ebenfalls zu einer Verstärkung des Ventrikelfaktors führen kann.

9. Besonderheiten des frühen Kindesalters.

Nachdem wir die normalen kymographischen Befunde kennengelernt haben, will ich noch einmal im Zusammenhang auf die Besonderheiten des frühen Kindesalters zu sprechen kommen. Schon für die Beurteilung des üblichen Sagittalbildes kann uns das Kymogramm wichtige Hinweise geben. Besonders bei jungen Kindern ist es oft schwierig, eine genauere Abgrenzung der verschiedenen Herzabschnitte vorzunehmen, da die einzelnen Herzbögen, wie wir sie beim älteren Kind und beim Erwachsenen kennen, noch nicht genügend ausgebildet und voneinander abgesetzt sind. Es kommt hinzu, daß eine bestimmte Form des Herzens als Regelform sowohl infolge stärkerer Lageänderung wie auch durch wechselnden Blutgehalt in den ersten Lebensjahren nicht festzulegen ist (GRÄVINGHOFF). Man war deshalb weitgehend auf den Vergleich anatomischer Präparate mit dem Röntgenbild angewiesen, was natürlich stets die Möglichkeit von Fehlerquellen in sich birgt, da nach dem Tode starke Veränderungen des Blutgehaltes und des Kontraktionszustandes der einzelnen Herzabschnitte vorkommen können. Die Beobachtung der Randkurven im Kymogramm gibt uns dagegen eher ein Bild der Verhältnisse im Leben, wenn auch bei ihrer Deutung Vorsicht geboten ist, da bei den kleinen Abmessungen Täuschungen leichter möglich sind als im späteren Alter. — Am linken unteren Herzrand finden wir deutliche Ventrikelpbewegungen, die auf den linken Ventrikel bezogen werden müssen,

der nach übereinstimmender Auffassung hier randbildend ist. Die Verteilung des linken und rechten Ventrikels auf die Vorderfläche des Herzens können wir natürlich aus dem Kymogramm ebensowenig ablesen, wie aus einer gewöhnlichen Röntgenaufnahme. Die Randzacken zeigen meistens nicht wie später einen schrägeren diastolischen und einen mehr waagerechten systolischen Anteil, Medial- und Lateralbewegung gleichen sich vielmehr im allgemeinen in ihrem Ablauf. Nicht selten finden wir keine ausgesprochene laterale Spitze, sondern eine runde Form. Es ist dies wohl sicher nicht auf eine andere Art des Kontraktionsablaufes zurückzuführen, sondern dürfte der Ausdruck einer Gesamtbewegung, d. h. wahrscheinlich einer Hebung sein. Möglicherweise konnte sich diese Hebung bei den Aufnahmen der jüngsten Kinder stärker bemerkbar machen,

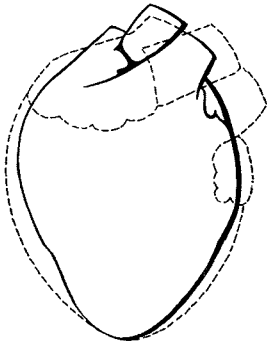


Abb. 20. Schematische Darstellung der Größenverhältnisse der einzelnen Herzteile zueinander beim Erwachsenen ——— und beim einjährigen Kind - - - (nach DRAGENDORFF).

da wir bei ihnen (etwa bis zum 2. Jahr) die Aufnahme aus technischen Gründen im Liegen vornahmen. Man findet diese symmetrischen Zacken aber auch bei etwas älteren Kindern noch sehr häufig.

Über die andere Anordnung des Bewegungsraumes bei großen Kindern und Erwachsenen haben wir bereits ausführlich gesprochen, so daß wir hier davon absehen können. An das Ventrikelgebiet schließt sich nach links oben das linke Herzohr an. Wir konnten fast ausnahmslos oberhalb der Ventrikelzacken die für die Vorhöfe charakteristischen Mischbewegungen beobachten. Die Zacken sind allerdings bei jungen Kindern nicht selten so klein, daß man eher den Eindruck eines fast bewegungslosen Gebietes erhält. Das Herzohrgebiet nahm im allgemeinen ein beträchtliches Stück ein. Nach medial oben

schlossen sich dann meist deutliche Gefäßbewegungen an, die wohl auf die Pulmonalis bezogen werden müssen. Vergleicht man mit diesen Befunden die nach anatomischen Präparaten gefertigten Zeichnungen, so fallen Unterschiede im Anteil der genannten Herzabschnitte an der Herzbegrenzung auf. Nach DIETLEN und SCHALL wird der linke obere Herzbogen im allgemeinen vorwiegend von der Pulmonalis teilweise zusammen mit dem Ductus art. Botalli und der Aorta gebildet. Sie geben allerdings auch eine Zeichnung nach dem Präparat eines 3 Tage alten Kindes wieder, auf der das linke Herzohr in einem größeren Abschnitt deutlich randbildend ist, während Abbildungen aus späterer Zeit das Herzohr kaum oder gar nicht mehr erkennen lassen. GRÄPER hebt hervor, daß er bei normalen Neugeborenen in der Ansicht von vorne vom linken Herzohr meist nur sehr wenig sehen konnte. Von den Gebilden der Vorderfläche liegen nach seinen Beobachtungen fast nur der rechte Ventrikel und Teile des linken der Brustwand direkt an, während die Vorhöfe durch die Thymusdrüse fast immer von der Brustwand abgedrängt sind. Diese Befunde beziehen sich allerdings nur auf die Ansicht im anatomischen Präparat. Im Verhältnis zum ganzen Herzen sind nämlich die Vorhöfe und ganz besonders die Herzohren beim jungen Kind größer als beim Erwachsenen (DRAGENDORFF) (Abb. 20). Die Abbildung gibt einen guten Vergleich zwischen einem einjährigen Kind und einem Erwachsenen. Man erkennt deutlich, daß auch auf der Vorderansicht das linke Herzohr beim Kind in größerer Ausdehnung sichtbar ist. Beim Vergleich mit

dem Röntgenbild müssen wir dabei berücksichtigen, daß beim Säugling die Herzlage wesentlich anders ist als in der Zeichnung. Wenn wir uns das Herz stark quergelagert vorstellen, so finden wir in der Tat ganz ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei unseren Aufnahmen gesehen haben. Da die Herzohren muskelschwache Teile darstellen, kann sich ihre Lage nach dem Tode möglicherweise eher durch irgendwelche äußeren Einflüsse verändern, als die der Ventrikel.

Über die Tätigkeit der Herzohren im Leben verdanken wir BÖHME wertvolle Beobachtungen. Er stellte seine kymographischen Untersuchungen bei Tieren an, deren Blut nach Injektion von Thorotrast schattengebend geworden war. Es ließen sich hiernach durch Untersuchung der verschieden starken Dichteänderungen die einzelnen Herzteile auch im Leben gut voneinander abgrenzen. Eine sichere röntgenologische Abgrenzung war bis dahin nur nach dem Tode durch Kontrastfüllung der einzelnen Herzhöhlen möglich gewesen. Er fand dabei, „daß das rechte wahrscheinlich ebenso wie das linke Herzohr in seinem frei der äußeren Ventrikelwand aufliegenden Teil während der Ventrikeldiastole völlig kollabiert, und daß es während der Systole nach innen zu gewissermaßen aufgeklappt, vielleicht sich zungenförmig apikalwärts vorstreckt, daß es jedenfalls geeignet ist, vikariierend einem durch die Ventrikelsystole im Raum des Herzbeutels freiwerdenden „Komplementärraum“ ähnlich wie die Lungenränder im Randsinus des Zwerchfells auszufüllen“. Hieraus erklärt sich nach seiner Ansicht die auffallende Bewegungsarmut besonders auch des linken Herzohres im Rantkymogramm. „In Wirklichkeit spielt sich gerade hier eine beträchtliche Volumänderung ab, die sicher für den Zustrom des Blutes zum Herzen eine ähnliche Bedeutung hat, wie die Ventilebene.“

Auch diese Befunde zeigen die starke Abhängigkeit der Größe und Ausdehnung der Herzohren von dem normalen Kräftespiel aller Teile der Umgebung. Wir können uns deshalb über Unterschiede in den Ergebnissen bei so verschiedenen Untersuchungsmethoden — Kymographie am Lebenden, anatomisches Präparat an der Leiche — nicht wundern, und werden zur Beurteilung der Verhältnisse im Leben das kymographische Bild entscheidend heranziehen.

Die Verhältnisse am rechten unteren Herzrand entsprechen auch bei jüngeren Kindern meist denen, wie wir sie für ältere Kinder bereits geschildert haben. Wir finden ebenfalls in den untersten Herzabschnitten teilweise bis zur Höhe des rechten Medianabstandes entweder Ventrikel- oder Vorhofsbewegungen, in den oberen stets Vorhofsbewegungen. Bei jüngeren Kindern ist die Amplitude rechts gelegentlich deutlich größer als links. Wir konnten diese Beobachtung besonders auch bei Kindern machen, bei denen eine Spitzenbewegung links kaum oder gar nicht zu sehen war, während sich rechts deutliche Zacken fanden, unter Überwiegen der Ventrikelkomponente. — Es ist bei jungen Kindern naturgemäß weniger möglich, aus der Zackenform am rechten unteren Herzrand einen sicheren Schluß zu ziehen, ob der Rand vom Ventrikel oder Vorhof gebildet wird. Einmal sind die Zacken sehr klein, so daß geringe Veränderungen ihrer Form, aus denen man auf Mischbewegungen schließen könnte, nur schwer oder überhaupt nicht erkennbar sind, auf der anderen Seite wird man entsprechend den kleineren Raumverhältnissen eher damit rechnen müssen, daß die schwachen Bewegungen einer dünnen aufgelegten Vorhofschiicht von den kräftigeren Ventrikelbewegungen ganz überdeckt werden.

Über die Besonderheiten bei Kindern im Gebiet der großen Gefäße haben wir bereits oben gesprochen. Wir können uns deshalb auf eine kurze Zusammenfassung beschränken. Es sind fast immer deutliche Gefäßzacken erkennbar, allerdings sind bei jungen Kindern Aorta und Pulmonalgebiet manchmal kaum voneinander zu trennen. Es entspricht dies den Beobachtungen am anatomischen Präparat besonders beim Neugeborenen, das ebenfalls eine enge Verbindung beider Gefäße zeigt (DRAGENDORFF). Vom 3. Lebensjahr an läßt sich meist die Aorta von der Pulmonalis infolge ihrer anderen Verlaufsrichtung, parallel zur Wirbelsäule, mit ausreichender Sicherheit abgrenzen. Zur Ausbildung eines Aortenknopfes kann es, wie schon erwähnt, bereits im Säuglingsalter kommen, mit steigenden Jahren nimmt seine Häufigkeit zu. Die Aorta asc. ist unter normalen Verhältnissen fast nie zu sehen, erst im späteren Kindesalter ist sie häufiger auf einem kleinen Stück oberhalb des rechten Vorhofs erkennbar. Soweit am oberen rechten Herzbogen überhaupt Bewegungen erkennbar sind, handelt es sich stets um solche der Cava sup.

10. Der Einfluß der Atmung auf das Herzkymogramm.

Es ist seit langem bekannt, daß das Herz bei der Atmung starken Veränderungen unterworfen ist. Bei jeder Durchleuchtung verfolgen wir, wie es expiratorisch nach oben gedrängt wird und sich dabei breit dem Zwerchfell auflagert, während es bei dem inspiratorischen Tiefertreten wieder schmaler und länger wird. Vergleicht man die Herzmaße auf der Aufnahme, so stellt man expiratorisch vorwiegend eine Vergrößerung des Transversal- und teilweise auch des Längsdurchmessers fest. Die Veränderungen des Herzrechteckes zeigen ein wechselndes Verhalten und sind meist geringer. Beobachtet man ein Herzkymogramm, bei dessen Aufnahme der Patient geatmet hat, so findet man ebenfalls eine Vergrößerung des Herzschattens während der Expiration. Die stärksten Veränderungen bestehen meist im Gebiet des linken Ventrikels und rechten Vorhofs und der rechten Seite des Gefäßbandes. Im Gegensatz zu diesem Befund einer Vergrößerung des Herzschattens während der Expiration wurde früher von HOLZKNECHT und HOFBAUER angenommen, daß sich das Herz inspiratorisch vergrößere. Dieser Auffassung traten allerdings später ASSMANN, DIETLEN, GROEDEL u. a. entgegen. Es besitzt diese Frage ja nicht nur ein wissenschaftliches Interesse für die Beurteilung des gegenseitigen Einflusses von Herz und Atmung aufeinander, sondern sie ist auch wichtig für die praktische Herzgrößenmessung am Röntgenbild. — Bei der Vergrößerung des Herzens während der Expiration handelt es sich in Wirklichkeit bekanntlich nur um eine scheinbare Größenänderung. Sie wird vorgetäuscht durch die oben erwähnte Verlagerung des Herzens bei der Atmung; es tritt dabei nur die Verschiebung an der kranialen Herzgrenze in Erscheinung, während die gleichförmige an der caudalen Grenze infolge Überdeckung durch Zwerchfell und Leber nicht sichtbar wird. Es handelt sich also nicht um eine echte Größenänderung, sondern eine *respiratorische Lageänderung*. Das Ausmaß dieser Lageänderung ist abhängig von der Größe der Zwerchfellbewegung und dieser direkt proportional. In der Abb. 21 sehen wir ein Überwiegen der Rippenbewegung, also thorakalen Atemtypus: die Verschiebungen des Herzens sind dabei gering. In Abb. 22 haben wir vorwiegend Zwerchfellbewegungen, während die Rippen fast stillstehen. Es handelt sich hier um einen Grenzfall bei einem Kind mit progressiver Muskeldystrophie mit

starker Beteiligung der Thoraxmuskulatur. Die expiratorische Hebung des Herzens ist hier sehr beträchtlich. Da im Kindesalter, abgesehen vom Säuglingsalter, die Zwerchfellatmung gegenüber der Rippenatmung zurücktritt, sehen wir oft nur eine sehr geringfügige Änderung des Herzkymogramms bei der ruhigen Atmung. Es ist dies für uns sehr wesentlich, da es uns bei Kleinkindern häufig nicht gelingt, die Kinder während der Aufnahme zur völligen Stillstellung der Atmung zu bringen. Die Atembewegung am linken Herzrand ist expiratorisch nach lateral, und, wie sich besonders deutlich auf Vertikalkymogrammen erkennen läßt, nach oben gerichtet. Am rechten Herzrand fanden wir meist eine entsprechende Bewegung. WELTZ beschreibt daneben Pendelbewegungen, d. h. expiratorisch am linken wie am rechten Herzrand eine nach links gerichtete Bewegung.

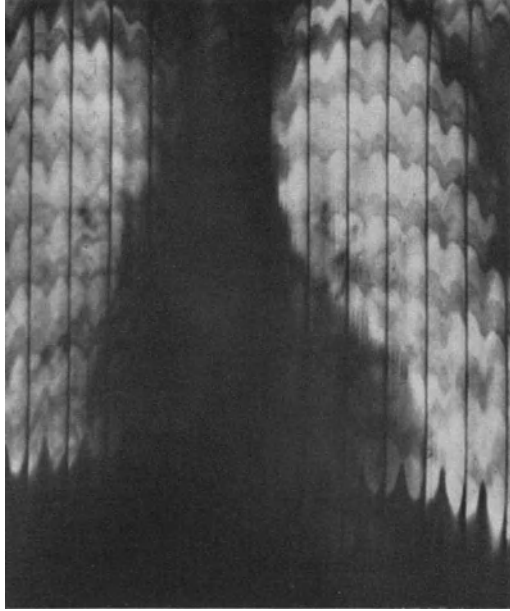


Abb. 21. Atemverschiebung des Herzens bei thorakaler Atmung.

Die Größe der Veränderungen an den einzelnen Herzabschnitten ist nach dem Gesagten natürlich nicht etwa durch eine Beeinflussung der Herzwand in dem betreffenden Teil bedingt, sondern durch eine Verschiebung des Herzens im ganzen. Es lassen sich hierbei keine Gesetzmäßigkeiten feststellen. Die Verteilung ist wechselnd, je nachdem einmal das Herz expiratorisch mehr im ganzen gehoben wird, im andern Fall die Hebung sich hauptsächlich an der Herzspitze auswirkt, wodurch es zu einer stärkeren Querlagerung kommt. Der Einfluß der Atembewegungen nimmt kranialwärts immer mehr ab, was sich am Vertikalkymogramm leicht verfolgen läßt. An der Aorta ist er bei ruhiger Atmung nur noch sehr gering, so daß er bei der Beurteilung veratmeter Aufnahmen kaum ins Gewicht fällt.

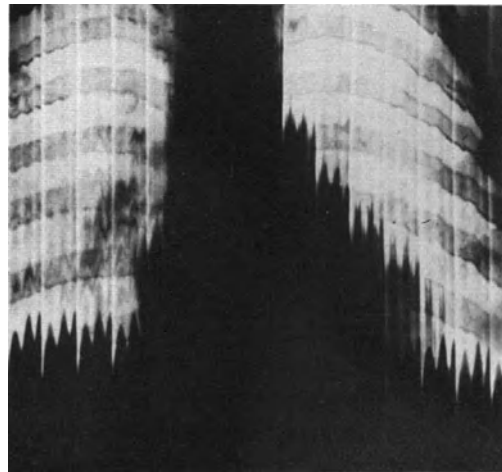


Abb. 22. Atemverschiebung des Herzens bei abdominalen Atmung.

Mit der Tiefe der Atembewegungen nehmen nicht nur die respiratorischen Lageänderungen des ganzen Herzens zu, wir sehen jetzt auch Änderungen der

Pulsation auftreten, die sich in der Zackenform bemerkbar machen. Diese Beeinflussung der Randzacken läßt sich am besten studieren an Aufnahmen in starker Inspiration oder Expiration, dabei aber in Atemstillstand. Unter der Atembewegung werden die Randzacken durch die Lageänderung zu stark verzerrt, als daß man sichere Schlüsse daraus ziehen könnte. Wir sehen bei starker Inspiration häufig sowohl am linken wie am rechten Herzrand kleinere Zacken auftreten als bei starker Expiration. Besonders in der Gegend der Herzspitze ist diese inspiratorische Verkleinerung oft auffällig. Es kann sich auf diese Weise der Typ des Bewegungsraumes ändern, und sich vom Typ I in



Abb. 23. Vergleich der Zacken des linken Ventrikels bei Expiration li. und Inspiration re.

den Typ II umkehren. Die Unterschiede in der Amplitude während beider Atemstellungen sind wechselnd, teilweise sehr beträchtlich: wir fanden manchmal bei der Expiration eine Vergrößerung der mittleren Amplitude um 30% gegenüber der inspiratorischen. Auch die Form der einzelnen Zacken ändert sich häufig. Man findet expiratorisch vorwiegend große Zacken von symmetrischem Aufbau, also fast gleichem Ablauf von Diastole und Systole, zum Teil sind sie stark abgerundet, inspiratorisch dagegen kleinere Zacken, manchmal mit einer kleinen diastolischen Schleuderzacke und meist kurzer schneller Systole (Abb. 23). Auch am rechten Herzrand fanden wir ebenso wie STUMPF expiratorisch meist größere und inspiratorisch kleinere Zacken, während KLIONER und IVANOV das Verhältnis umgekehrt beschreiben.

Die Änderung der Randzacken bleibt nicht auf das Herz beschränkt, sie erstreckt sich auch auf die Gefäße. Wir sehen expiratorisch im allgemeinen sowohl am Arcus aortae wie an der Pulmonalis wesentlich größere Amplituden. Es handelt sich dabei, wie oben beschrieben, um einen Wechsel im Ausmaß der Lageänderung. Der Aortenbogen wird, wenn das Herz nach oben tritt, entspannt, und kann deshalb stärkere Bewegungen ausführen. Die Bewegungen der Pulmonalis sind bei starker Inspiration oft äußerst gering, manchmal sind sie kaum erkennbar. Wir möchten es dahingestellt sein lassen, ob dies auf einer stärkeren inspiratorischen Fixation des Gefäßes beruht oder durch eine teilweise Überlagerung, z. B. durch das linke Herzohr infolge der inspiratorischen Drehung des Herzens mit der Spitze nach vorne, bedingt ist, wodurch das vorwiegend hinten liegende linke Herzohr mehr zur Seite und nach vorne kommt.

Neben der respiratorischen Lageänderung gibt es aber auch eine echte *respiratorische Größenänderung*. Es war bereits seit längerer Zeit aus Durchleuchtungsbefunden bekannt, daß es bei Erschwerung der Expiration, ganz besonders bei ausgesprochener Preßatmung (VALSALVA), zu einer Verkleinerung und umgekehrt bei Saugatmung (MÜLLER) zu einer Vergrößerung des Herzens kommt. Wir selbst konnten noch kürzlich bei einem Säugling mit einer Trachealstenose stärkste derartige respiratorische Größenänderungen beobachten. Bei jeder

Inspiration wurde das Herz förmlich auseinandergezogen, um expiratorisch sich dann wieder zu verkleinern. Leider war das Kind zu schwer geschädigt und zu unruhig, als das man eine kymographische Aufnahme hätte machen können. Die Erklärung dieser respiratorischen Größenänderungen ist allerdings bei den verschiedenen Forschern noch nicht einheitlich. Die kymographischen Befunde hierbei wurden sowohl unter künstlichen Bedingungen beim VALSALVA-schen und MÜLLERSchen Versuch (FETZER, KLIONER und IVANOV, NOLTE, STUMPF) wie beim asthmatischen Anfall (WELTZ) beschrieben. Besonders NOLTE hat sich sehr eingehend an Hand des Studiums von 150 Fällen mit der Begründung der respiratorischen Veränderungen

der Herzgröße befaßt. Er stellte fest, daß sich alle Herzabschnitte beim Valsalva verkleinern, woraus er schließt, daß die intrapulmonale Druckerhöhung zu einer Einstromhemmung sowohl vor dem rechten wie vor dem linken Herzen führt. Würde das Stromhindernis nur vor dem rechten Herzen liegen, so wäre anzunehmen, daß bei den ersten Schlägen die linke Kammer noch ihre gewöhnliche Größe beibehält. Käme es durch die Druckerhöhung zu einer Kompression der Lungencapillaren, so wäre neben der Verkleinerung des linken eine Vergrößerung des rechten Herzens infolge Rück-

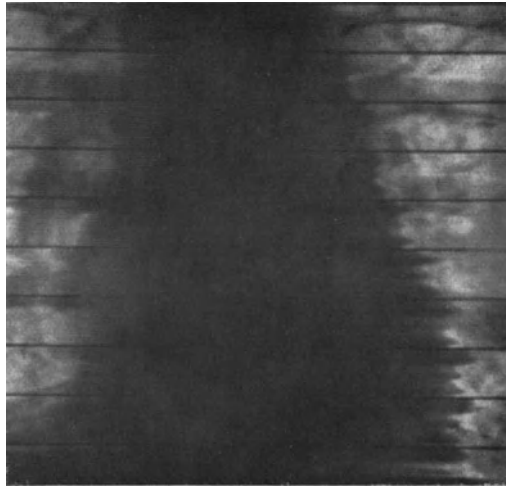


Abb. 24. Echte respiratorische Größenänderung bei Stenoseatmung.

stauung zu erwarten. Gegen die Annahme des Leerpressens des Herzens endlich, das sich allerdings auch früher an den schwachwandigen Vorhöfen auswirken müßte, sprach eine Beobachtung, die er bei einer Herzkranken machen konnte. Er sah hier nämlich, daß die Herzverkleinerung vorübergehend durch eine Vergrößerung infolge Auftretens von Extrasystolen unterbrochen wurde, weil eine verlängerte Diastole zu einer stärkeren Füllung führte. Die Herzgröße wurde also nicht allein durch den Außendruck bestimmt. — In etwa $\frac{1}{3}$ seiner Fälle ging der Verkleinerung eine kurz dauernde Vergrößerung voraus, die er auf eine „Sturzentleerung“ des Blutdepots in Leber und Lungen infolge Leerpressens dieser Organe zurückführt. — Man hat versucht, diese Beobachtungen auch für diagnostische Zwecke auszubauen, in der Annahme, hieraus Schlüsse auf die Funktion des Herzmuskels ziehen zu können. Zu verwertbaren Ergebnissen ist man noch nicht gekommen. Im Kindesalter würden sich derartige Versuche ja auch nur an älteren Kindern durchführen lassen. Immerhin ist es wichtig, die Bilder zu kennen, zu denen eine solche „Stenoseatmung“ (WELTZ) führt, da auch unfreiwillig derartige Versuchsbedingungen gelegentlich erfüllt werden. Die Abb. 24 zeigt uns einen derartigen Fall sehr deutlich. Wir sehen, daß sich das ganze Herz nach der ersten Kontraktion überall wesentlich verkleinert. Ein solcher Befund ist nur durch eine ausgesprochene Preßatmung erklärlich.

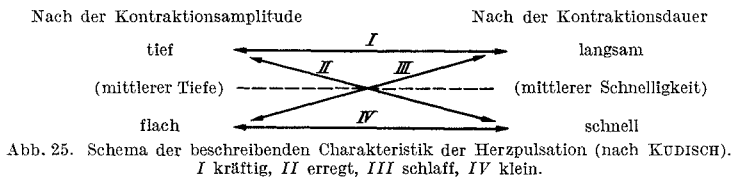
Das Kind war aufgefordert, nach leichter Atmung den Atem anzuhalten. Wahrscheinlich hatte es zu tief eingeatmet und hatte nur unter Pressen die Luft zurückhalten können. Die ohne besondere Anstrengung auftretende sehr starke Verkleinerung des Herzens erklärt sich vielleicht dadurch, daß es sich um ein muskulär geschädigtes Herz bei einer Mitralsuffizienz handelt, die auch subjektiv zu deutlichen Beschwerden geführt hätte. Für eine muskuläre Schädigung spricht auch, daß der diastolische Teil der Zacke verbreitert ist und eine feine Aufsplitterung zeigt, Erscheinungen, auf die wir später noch zu sprechen kommen werden. Sie sind nicht etwa auf die Preßatmung zurückzuführen, da sie auch an der ersten Zacke bereits deutlich auftreten.

C. Kymographie des kranken Herzens.

Die kymographische Untersuchung des kranken Herzens ist für die praktische Diagnostik natürlich von besonderer Bedeutung. Während uns das Röntgenverfahren früher nur Änderungen der Form wiedergab, gestattet das Kymogramm daneben Rückschlüsse auf die gestörte Funktion. Es tritt dabei nicht etwa in Wettstreit mit dem Elektrokardiogramm, da dieses uns nur den Reiz, gewissermaßen also den Auftrag an den Herzmuskel, festhält, während das Kymogramm ein Bild der Erfüllung dieses Auftrages, der Leistung, darstellt. — Man wird allerdings in der Deutung der Befunde, ganz besonders beim kranken Herzen, mit großer Vorsicht vorgehen müssen, bis unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet noch fester begründet sind als heute. Man darf nicht vergessen, daß auch bei den meisten anderen Untersuchungsmethoden viele Jahre vergehen mußten, bevor man sagen konnte, daß man sich auf gesichertem Boden befand. Zahlreiche unserer heutigen Vermutungen über die Deutung kymographischer Befunde werden noch durch weitere Erfahrungen und Untersuchungen bestätigt werden müssen, manche werden sich gewiß als falsch herausstellen. Es ist dies nur zu verständlich, wenn man daran denkt, mit welcher Vielfalt der Bewegungen wir schon beim gesunden Herzen zu rechnen haben.

1. Ventrikelzackenform des kranken Herzens.

Schon vor der Anwendung der Kymographie hat man versucht, sich bei der Durchleuchtung ein Bild zu machen von der Art der Pulsationen des Herzens,



Es ist dies bis zu einem gewissen Grade auch möglich. MORITZ hat auf Grund seiner Beobachtungen drei Grundtypen der Bewegung aufgestellt, einen kräftigen, einen erregten und einen schwachen Aktionstyp. KUDISCH hat diesen drei Formen noch den Typus der kleinen Pulsationen hinzugefügt und versucht, diese vier Typen in einem Schema zu vereinigen (Abb. 25). Dieses veranschaulicht die Wechselbeziehungen zwischen der Kontraktionsamplitude und der

Kontraktionsdauer, welche beiden Faktoren für die Kennzeichnung der Pulsationstypen maßgebend sind. Nach seiner Beschreibung findet sich der *kräftige Pulsationstyp* als Zeichen einer guten Kontraktilität, die sich in der vergrößerten Amplitude widerspiegelt, bei voll erhaltenem Tonus, durch den die Bewegung etwas verlangsamt und dadurch geregelt wird. Er wird besonders am linken Ventrikel bei abgerundeter leicht vergrößerter Form desselben gefunden und läßt auf eine Muskelhypertrophie zusammen mit einer tonogenen Dilatation schließen. — Der *erregte Typus* wird durch mangelhafte tonische Steuerung und größere Labilität der Muskulatur hervorgerufen. Er zeichnet sich durch schnelle Pulsationen von großer Amplitude aus. Die Ventrikelentleerungen gehen schneller vor sich als bei Typus I und auch die Periode der Anfangsspannung ist hier verkürzt, die bei der kräftigen Pulsation eher verlängert ist. Man beobachtet ihn besonders bei Tachykardien und Neurotikern. Die *schlafte Pulsation* mit geringer Amplitude und langsamer Steigerung der Kontraktion ist der Ausdruck der Herabsetzung der contractilen Leistung bei vorhandener tonischer Bewegungsregelung. Bei Herabsetzung der Kontraktilität und des Tonus kommt es schließlich zum Auftreten des *kleinen Pulsationstypus*, der infolge seines besonders niedrigen Schlagvolumens prognostisch am ungünstigsten ist. — Diese Einteilung von KUDISCH kann auch für die Beurteilung kymographischer Befunde gut herangezogen werden, wie es für den Erwachsenen von FETZER geschehen ist. Sie gibt uns im gegebenen Fall einen Hinweis auf die beiden wichtigsten Funktionen des Herzens, auf seinen Tonus und seine Kontraktionsfähigkeit. Sie berücksichtigt dabei gleichzeitig die enge Verbindung dieser beiden Funktionen. Auch im Kindesalter konnten wir diese Aktionstypen bei Herzkranken unterscheiden und dadurch Schlüsse auf die Leistungsfähigkeit ziehen. Es ist für die klinische Diagnostik von großer Bedeutung, Hinweise zu erhalten, ob eine Herzvergrößerung vorwiegend durch eine Hypertrophie oder eine Dilatation des Muskels hervorgerufen wird. Diese Möglichkeit gibt uns die Beurteilung der Randzacken im Ventrikelgebiet. Die kräftigen Pulsationen, die zu großen wohlgeformten Randzacken führen, sprechen für ein Überwiegen der Hypertrophie. Die Abb. 26 zeigt uns solche Bewegungen, die wir bei einem 11jährigen Jungen mit einer kompensierten Mitralinsuffizienz fanden. Auch am rechten unteren Herzrand sehen wir sehr große und kräftige Randzacken, die in der unteren



Abb. 26. Kräftiger Pulsationstyp bei kompensierter Mitralinsuffizienz.

Herzrand sehen wir sehr große und kräftige Randzacken, die in der unteren

Hälfte Ventrikelbewegungen, in der oberen Vorhofsbewegungen darstellen. Die folgende Abb. 27 zeigt dagegen wesentlich kleinere Randzacken; es fällt uns außerdem auf, daß der systolische Schenkel ungewöhnlich schräg gerichtet ist, daß also die systolische Medialbewegung sehr langsam verläuft. Wir haben das Bild der schlaffen Pulsation (langsam flach) vor uns. Es handelt sich um eine schwere dekompensierte Mitralinsuffizienz. Den letzten und ungünstigsten Typ (Abb. 28) bringt ein Ausschnitt aus dem linken Herzrand bei einem schweren kongenitalen Vitium. Wir haben hier die kleine Pulsationsform vor uns mit geringer Amplitude und schneller Bewegung. Die Dilatation überwiegt hier vollkommen. Bei diesen letzten Pulsationsformen fand sich im allgemeinen beim Erwachsenen ein Bewegungsraum nach Typ II, also eine Bewegungsminderung

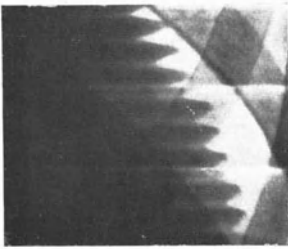


Abb. 27. Schlaffer Pulsationstyp bei dekompensierter Mitralinsuffizienz.

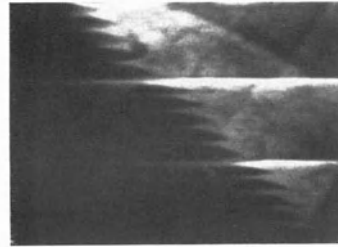


Abb. 28. Kleiner Pulsationstyp bei dekompensiertem kongenitalem Vitium.

im Spitzengebiet (FETZER, STUMPF). Diese Beobachtung läßt sich in gute Übereinstimmung mit der Feststellung von KIRCH bringen, daß jede Herzerweiterung am arteriellen Ende der Ausflußbahn zu beginnen pflegt. Die Aufteilung der Ventrikel in zwei funktionell gesonderte Bezirke geht auf ASCHOFF zurück, der z. B. am linken Ventrikel eine von der Herzspitze bis zu den Aortenklappen reichende Ausflußbahn von der vom Mitralostium bis zur Spitze reichenden Einflußbahn schied. Durch diese Veränderung der Ausflußbahn kommt es nach KIRCH besonders zu einer Verlängerung der Ventrikel, während die spätere Verbreiterung mehr durch die rückläufig auf die Einflußbahn übergreifenden Veränderungen bedingt wird. Wir sehen bei Herzkranken ebenfalls vorwiegend den Typ II des Bewegungsraumes, doch ist dieser Befund ja nur bei älteren Kindern über 10 Jahren zu verwerthen, da früher der Typ II auch bei gesunden überwiegend gefunden wird.

Gelegentlich bei schweren Myokardschädigungen sieht man allerdings Zacken auftreten, die eine pathologische Veränderung der Spitzengegend auch im Kindesalter sicher beweisen. Betrachten wir z. B. die Abb. 29, so erkennen wir, daß sich die Bewegungen im kranialen und caudalen Teil der linken Kammer wesentlich voneinander unterscheiden. Wir sehen kranial mittelgroße, an der Spitze leicht abgerundete Zacken mit einer leicht verlängerten Systole. Im mittleren Bezirk ist die Amplitude kleiner, um nach unten hin wieder etwas an Größe zuzunehmen. Man erkennt aber, daß die Form sich hier geändert hat, die Zacken gleichen fast Gefäßzacken mit einer schnellen Lateral- und langsamen Medialbewegung. Außerdem sind sie zeitlich um eine halbe Herzaktion gegenüber kranial versetzt (in den kranialen Rasterabschnitten Beginn mit Diastole — Ende mit Systole, in den caudalen umgekehrt). Ähnliche Bewegungsformen sind

zuerst von STUMPF beobachtet und beschrieben worden, der sie als „systolische Lateralbewegungen“ durch Ausstülpungen der Ventrikelwand anspricht. Die Muskulatur ist in dieser Gegend so schwer geschädigt und verdünnt, daß sie dem steigenden systolischen Druck nicht standhalten kann, sondern nach außen ausweicht. Es ist unter diesen Umständen durchaus verständlich, daß in unserem Fall die caudalen Zacken den Gefäßzacken gleichen, da die Ventrikelwand hier keine aktive Bewegung mehr aufbringt, sondern wie die Wand eines Gefäßes abhängig ist von den im Innern herrschenden Druckschwankungen. Derartige Befunde sind nur selten zu erheben, für die Prognose des Falles aber von großer Bedeutung. Beim Erwachsenen wurden derartige systolische Lateralbewegungen auch beim Herzinfarkt und Herzwandaneurysma beobachtet (BICKENBACH, VON BRAUNBEHRENS, SCHILLING, STUMPF). Nur selten kam es hier zu solch starken Ausstülpungen wie oben beschrieben, teilweise wurden auch nur ein begrenzter Bewegungsausfall oder kleine Doppelzacken als Ausdruck einer nur kurz dauernden systolischen Lateralbewegung gefunden.

Neben der Einteilung in die verschiedenen Pulsationsformen nach KUDISCH hat HECKMANN auf zwei besonders charakteristische Arten der Veränderung der Randzacken in krankhaften Fällen hingewiesen. Die Zackenform unterscheidet sich, wie wir bereits oben zeigten, in den

kranialen und caudalen Abschnitten des linken Ventrikels bereits beim gesunden Herzen. Wir sehen meist in den kranialen Abschnitten vorwiegend spitze, in den caudalen mehr stumpfe oder abgerundete Zacken. Die Gründe für dieses Verhalten haben wir bereits auseinandergesetzt. In krankhaften Fällen sieht man nun nicht selten, daß die Zackenform am ganzen Ventrikelrand gleichmäßig mehr dem einen oder dem anderen Typus zuneigt. Besonders eine Verschiebung der Zackenart zur plumpen, mehr abgerundeten Form kann man oft beobachten. Man sieht hier, daß bereits nach kurzer Zeit die diastolische Endstellung fast erreicht ist, so daß der Ventrikel in der zweiten Hälfte nur noch eine geringe Vergrößerung aufweist. Die Randzacken zeigen in solchen Fällen eine konvexe Ausbauchung ihres diastolischen Schenkels. Zur besseren Darstellung der Verschiedenheiten der Zackenarten hat HECKMANN diese schematisch mit dem sie einhüllenden Rechteck wiedergegeben (Abb. 30). Ordnet man nun den vom Herzschatten eingenommenen Flächenraum in den medialen Abschnitten des einhüllenden Rechtecks an, so erhält man ein Maß für die durchschnittliche Lage des Herzrandes, welche durch die Linie *H* dargestellt



Abb. 29. Systolische Lateralbewegung am unteren Pol des linken Ventrikels.

wird. Es entspricht das Rechteck a, b, c, d , dem von der Randzacke eingenommenen Raum a, e, d . Bei der erwähnten Veränderung der Randzacken besteht demnach eine Verschiebung der durchschnittlichen Lage des Herzrandes zur Diastole hin. Im allgemeinen wird eine derartige Umwandlung bei einem

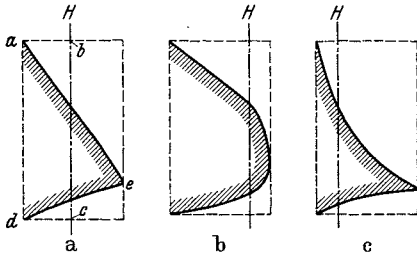


Abb. 30a—c. Verschiebungen der durchschnittlichen Lage des Herzrandes. a Normalzackenform, b Verschiebung zur Diastole hin, c Verschiebung zur Systole hin (nach HECKMANN).

Zurückbleiben der Leistungsfähigkeit des Herzens im Verhältnis zu dem entgegenstehenden Widerstand gefunden. Es kann dabei sowohl der Widerstand erhöht wie die Leistungsfähigkeit verringert sein. Diese Verschiebung der durchschnittlichen Herzlage zur Diastole hin bedeutet etwa das gleiche wie der kräftige Pulsationstypus nach KUDISCH. In schweren Fällen kann es zur Ausbildung eines sogenannten lateralen Plateaus (HECKMANN) kommen (Abb. 31).

Das Herz verharret in diesen Fällen nach einer schnellen Anfangsfüllung in der zweiten Hälfte der Diastole in der gleichen Lage. Auf der Höhe des Plateaus sieht man gelegentlich feine Aufsplitterungen, ähnlich der Aufsplitterung der Ventrikelkomplexe beim Arborisationsblock im EKG. STUMPF hat als Erklärung für diese Erscheinung angegeben, daß

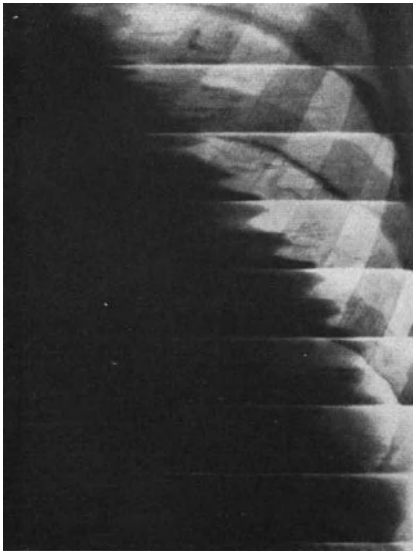


Abb. 31. Laterale Plateaubildung.

bei einer schweren Schädigung der Muskulatur die einzelnen Muskelfasern einen verschiedenen Kontraktionsrückstand aufweisen und daß durch das unregelmäßige Nachlassen dieses Rückstandes diese Zitterbewegungen bedingt sein könnten. HECKMANN hat die Vermutung ausgesprochen, daß auch eine unregelmäßige Tätigkeit der Papillarmuskeln zu diesen Aufsplitterungen führen könne, betont aber ebenfalls, daß ein Beweis hierfür nicht zu erbringen sei. — In vereinzelten Fällen, besonders bei stärkerer Bradykardie, kann man auch bei gesunden Herzen eine derartige Verschiebung nach der diastolischen Seite hin beobachten. Die Diastole verläuft hier in der üblichen Zeit, es kommt aber dann zum Auftreten einer Pause, ehe die systolische Zusammenziehung erfolgt. —

Das umgekehrte Verhalten, d. h. die Verschiebung der durchschnittlichen Herzlage zur Systole hin, beobachtet man im allgemeinen seltener. HECKMANN hat sie bei Anämie mit geringer umlaufender Blutmenge beschrieben. — In Fällen besonders starker Stauungsüberfüllung der Ventrikel wurde von ihm eine mediale Plateaubildung beobachtet. Infolge des stark erhöhten Innendruckes kann das Herz sich nur wenig zusammenziehen und muß deshalb bis zum Eintreten einer neuen Diastole in der gleichen Lage verharren. Es kommt auf diese Weise nur

zu einer sehr geringen Entleerung des Ventrikels, die Restblutmenge bleibt sehr groß. Wir haben es deshalb mit einem prognostisch ausgesprochen ungünstigen Symptom zu tun. Auch Verbindungen von medialer und lateraler Plateaubildung an der gleichen Stelle der Herzwand werden manchmal beobachtet.

2. Doppelzacken.

Schon am gesunden Herzen können wir, wie wir gesehen haben, gelegentlich das Auftreten von Doppelzacken im Gebiet des linken Ventrikels beobachten. Diese Doppelzacken erklären sich durch Pendel- und Umformungsbewegungen, die sich den eigentlichen pulsatorischen Bewegungen der Herzwand zugesellen. Derartigen Doppelzacken begegnet man bei krankhaften Herzen zuweilen in besonders starker Ausprägung. Es ist hier natürlich besonders schwierig, eine sichere Erklärung über ihre Entstehung zu geben, und so gehen die Auffassungen darüber teilweise recht auseinander. Gerade hier wird man noch mehr Erfahrungen sammeln müssen, bevor sichere diagnostische Schlüsse aus derartigen Veränderungen gezogen werden können. Wir möchten uns deshalb auf nur wenige Beispiele beschränken. Ebenso wie STUMPF sahen wir z. B. bei Vergrößerungen der linken Kammer manchmal im letzten Teil der Diastole eine kurze vorübergehende Medialbewegung, wodurch es zur Bildung einer Doppelzacke kommt. Ähnliche Bilder sind uns auch bei normalen Herzen begegnet, wo man sie wohl am ersten als Umformungsbewegung im Bereich der Spitze auffassen kann. Die gleiche Erklärung hält STUMPF auch in krankhaften Fällen für möglich. Außerdem kann vielleicht eine besonders kräftige Vorhofssystole zu einer Mitbewegung der Kammer führen. Es muß natürlich in solchen Fällen an die Möglichkeit von Pendelbewegungen gedacht werden, wenn diese auch bei vergrößerten Herzen nur selten auftreten. — Auf eine andere Entstehungsart der Doppelzacken hat HECKMANN hingewiesen. Er kam auf Grund verschiedener Beobachtungen zu der Annahme, daß derartige Bilder auch durch eine Wellenbewegung der Perikardflüssigkeit entstehen können. Diese Wellenbewegung kann sich besonders bei einer mäßigen Vermehrung der Perikardflüssigkeit zeigen, so z. B. bei einem leichten perikardialen Transsudat infolge allgemeiner Stauung.

Wir konnten bei einem schweren kongenitalen Herzfehler, bei dem neben einem Pleuratrassudat nach der Untersuchung auch ein Erguß im Herzbeutel anzunehmen war, ebenfalls Doppelzacken in einem umschriebenen Bezirk feststellen, die möglicherweise durch derartige Wellenbewegungen erklärt werden können, ohne daß wir allerdings in der Lage wären, einen Beweis hierfür zu erbringen. Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß auch Leitungsstörungen zum Auftreten von Doppelzacken führen können (HOLST, KLIONER, KOPPELMANN und SPERANSKY, HECKMANN).

3. Rhythmusstörungen.

Die kymographische Untersuchung bietet uns zur Feststellung von Rhythmusstörungen im allgemeinen keine besonderen Vorteile. Schon die gewöhnliche klinische Untersuchung, ganz besonders aber das Elektrokardiogramm leisten uns zu ihrer Erkennung wertvollere Dienste, da wir hierbei die Herztätigkeit über eine längere Zeit verfolgen können, als es beim Flächenkymogramm möglich ist. Die Einschlitzkymographie könnte uns in solchen Fällen eher diagnostische Handhaben bieten. Nur bei einer anhaltenden Rhythmusstörung, wie z. B. einer

Arhythmia perpetua oder bei gehäuften Extrasystolen, kann man damit rechnen, daß sich die Störungen mit einer gewissen Sicherheit auch auf dem Film abbilden. Immerhin geben diese Störungen im Kymogramm so charakteristische Bilder, daß wir auf ihre Beschreibung nicht verzichten möchten.



Abb. 32. Extrasystole.

Die Abb. 32 zeigt uns das Kymogramm eines 7jährigen Jungen, der an einer infektiösen Myokarditis nach einer Meningitis litt. Bei Betrachtung der Randkurven am linken Ventrikel erkennen wir, daß zwischen zwei normal großen Zacken in den caudalen Teilen des linken Ventrikels eine weitere kleine Zacke eingeschaltet ist. Der diastolische Schenkel dieser Zwischenzacke verläuft bei näherer Betrachtung fast waagrecht, während der systolische Schenkel eine schrägere Richtung, auch als die Systole der Hauptzacke, aufweist. Wir können daraus schließen, daß die Kontraktion während der Extrasystole — denn

um eine solche handelt es sich — verhältnismäßig langsamer verläuft als die gewöhnliche Systole. FETZER hat die gleiche Erscheinung beobachtet und erklärt sie mit der aus dem Tierversuch bekannten Tatsache, daß die Ventrikelpulsationen um so rascher erfolgen, je größer das diastolische Volumen und je kleiner der Aortendruck ist. Die systolische Endlage nach der Extrasystole entspricht



Abb. 33. Extrasystole.

der der gewöhnlichen Systole. Nicht an allen Teilen des linksseitigen Ventrikelbogens ist die Extrasystole zu erkennen, sie beschränkt sich vorwiegend auf die Gegend der Herzspitze. Betrachten wir das Gefäßgebiet, so sehen wir, daß sich die Extrasystole an der Aorta desc. nur als eingeschobene Verdichtungslinie zeigt, an der Pulmonalis dagegen als gesonderte kleine Zacke auftritt. Bei

schwächeren Extrasystolen sieht man öfter, daß sie sich an den Gefäßen überhaupt nicht bemerkbar machen. Die Kontraktionskraft reicht in diesen Fällen offenbar nicht aus, um die Klappen, besonders der Aorta, zu sprengen.

In einem weiteren Fall (Abb. 33) sehen wir ebenfalls eine Extrasystole auftreten, die sich hier aber nicht aus der medialen Endlage entwickelt, sondern sich bereits kurz nach Einsetzen der normalen Systole aufplopft. Wir können hier am rechten Herzrand und an der Pulmonalis sehr deutlich die der Extrasystole folgende kompensatorische Pause erkennen. Sonst

ist aber keine der Extrasystole entsprechende Bewegung an den Gefäßen bemerkbar.

Eine Unterscheidung zwischen aurikulären und ventrikulären Extrasystolen ist in der Regel nicht möglich. Schon beim Erwachsenen lassen sich die Vorhofsbewegungen meist nicht mit solcher Sicherheit beurteilen, als daß man in ihnen eine pathologische Zacke mit ausreichender Sicherheit feststellen könnte. Im Kindesalter liegen die Verhältnisse entsprechend den kleineren Amplituden auch der Vorhofsbewegungen noch wesentlich ungünstiger. Die zeitlichen Beziehungen zwischen einer Extrasystole und den gewöhnlichen Systolen sind in den verschiedenen Abschnitten des Herzens, wie erstmalig STUMPF feststellte, nicht immer die gleichen. So beschreibt er einen Fall, in dem die Extrasystole in den verschiedenen Rasterabschnitten derart versetzt war, daß der Eindruck einer von caudal nach kranial fortschreitenden Bewegung erweckt wurde, während die gewöhnlichen Randzacken eher eine umgekehrte Zeitversetzung zeigen. Der Grund für diese Erscheinung läßt sich nicht mit Sicherheit angeben. HECKMANN glaubt sie so erklären zu können, daß die Extrasystole vorzeitig einsetzte, bevor noch die gegen Ende der Diastole eintretende

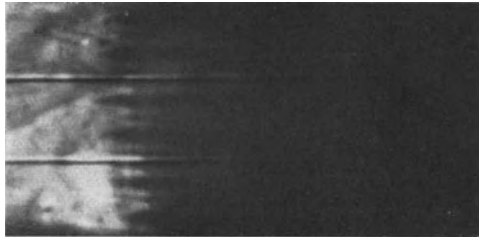


Abb. 34. Ausschnitt aus dem rechten unteren Herzrand bei Pulsus alternans.

Umformung sich geltend gemacht habe, weshalb die Verschiebung des Beginns der Medialbewegung in kranio-caudaler Richtung fehle. Hierzu komme eine verlangsamte Leitung der Extrasystole in dem noch nicht erhaltenen Reizleitungssystem, die sich in der Richtung der Reizausbreitung, also caudo-kranial, auswirkt. Diese zeitliche Versetzung wird allerdings nicht in allen Fällen gefunden, wie auch BREDNOW und DEPPE betonen, die sie in einem genau untersuchten Fall unter gleichzeitiger Aufschreibung des EKGs nicht nachweisen konnten.

Bei einem weiteren Fall erkannten wir im Kymogramm eine außerordentliche Vergrößerung des ganzen Herzens. Es handelte sich bei dem Kinde, wie später autoptisch festgestellt wurde, um eine angeborene Pulmonalstenose, wobei das Pulmonalostium nur noch etwa stecknadelkopfgroß war, eine Endokarditis an der Tricuspidalis und ein weit offenes Foramen ovale. Am linken Herzrand konnten wir nur sehr geringe Bewegungen unterscheiden. Die systolischen Einsenkungen zwischen den Zacken erreichten eine sehr wechselnde Tiefe. Es wurde hierdurch der Eindruck erweckt, als wäre ein Teil der Bewegungen zu zweien gekoppelt, denen dann wieder eine Einzelbewegung folgte. Die geringe Ausbildung der Zacken im allgemeinen war sowohl durch die sehr starke Dilatation wie durch eine, auch autoptisch festgestellte, Concretio pericardii bedingt. Am rechten Herzrand (Abb. 34) sehen wir wesentlich größere Zacken als links. Es folgt sich hier in regelmäßigem Wechsel je eine große Zacke mit einer Amplitude von 6 mm mit einer kleinen Zacke mit einer Amplitude von 3 mm. Die gleichen Verhältnisse trafen wir im Gebiet der Aorta, nur daß hier die Bewegungen zeitlich um etwa eine halbe Herzaktion gegenüber denen am rechten Herzrand versetzt waren. Man fand aber auch hier deutlich den Wechsel zwischen je einer großen

und einer kleinen Zacke. Es handelt sich hier um das kymographische Bild eines echten Pulsus alternans.

Über eigene Beobachtungen an Fällen von *Arhythmia perpetua* verfügen wir nicht. Gelegentlich läßt sich hierbei die getrennte Tätigkeit der Vorhöfe und Ventrikel auch am Kymogramm ablesen (FETZER). In den meisten Fällen sind allerdings die Bewegungen beim Flattern und Flimmern der Vorhöfe zu schnell, als daß sie noch zu erkennen wären. Auch beim totalen Herzblock lassen sich manchmal die Vorhoffbewegungen von den Kammerbewegungen trennen (BREDNOW und DEPPE).

4. Endokarditis und erworbene Klappenfehler.

Die frische Endokarditis pflegt im Kymogramm keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der Norm hervorzurufen. Es besteht in der ersten Zeit, solange keine gröberen Veränderungen an den Klappen aufgetreten sind, keine so starke Beeinflussung der Strömungsverhältnisse, daß es zu einer deutlichen Herzvergrößerung käme. Da der Herzmuskel anfangs durch die Erkrankung noch nicht erheblich in Mitleidenschaft gezogen wird, haben wir auch keine besondere Veränderung der Funktion zu erwarten, die sich in den Randzacken ausprägen würde.

Mit Zunahme der Störung der Strömungsverhältnisse, mit fortschreitender Entwicklung eines ausgesprochenen Klappenfehlers, beobachten wir auch stärkere Abweichungen im kymographischen Befund. Diese beziehen sich einmal auf die Veränderungen der Randbewegungen, die durch Dilatation und Hypertrophie einzelner Herzabschnitte hervorgerufen werden. Die Erkennung der Verteilung dieser Veränderungen der Zackenform auf die verschiedenen Herzabschnitte je nach Art des vorliegenden Klappenfehlers, ermöglicht uns in stärkerem Grad als früher, diagnostische Schlüsse zu ziehen, inwieweit das linke bzw. das rechte Herz an dem Leiden vorwiegend beteiligt ist. Außerdem macht sich gerade bei der Beurteilung kranker und vergrößerter Herzen der bereits erwähnte Vorzug des kymographischen Bildes sehr bemerkbar, da man ohne Schwierigkeiten die einzelnen Teile des Herzens voneinander abgrenzen kann.

Zur besseren Beurteilung der Größe der Veränderung besonders am linken Herzrand empfiehlt es sich, die von STUMPF angegebenen Winkel einzuzeichnen und auszumessen. Wenn auch gerade bei Kindern, wie wir feststellten, die Schwankungen der Normalwerte dieser Winkel wesentlich größer sind als beim Erwachsenen, was mit dem stärkeren Wechsel in Form und Lage des Herzens während der Kindheit zusammenhängt, so wird doch durch ihre Darstellung das ganze Bild der Herzfigur bereits einer gewissen Einteilung unterworfen und dadurch mehr belebt. Wir glauben, daß man nicht aus der Abweichung eines dieser Winkel gegenüber der Norm, abgesehen von sehr starken Veränderungen, bereits irgendwelche festen Schlüsse ziehen darf, halten es aber für wertvoll, wenn der Blick durch ihre Betrachtung auf Besonderheiten hingelenkt wird, die einem bei einem völlig ungliederten Bild eher entgehen können. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei der Beurteilung aller übrigen Herzmaße. Da bereits das normale Herz im Kindesalter recht großen Schwankungen bezüglich seiner Größe unterworfen ist, ist es natürlich, daß sich bei den Einzelmaßen ebenfalls eine recht beträchtliche Variationsbreite ergibt. Soweit die Herzgröße wirklich außerhalb dieser Variation liegt, wird es dem Erfahrenen nicht schwer fallen, sie

auch ohne Berechnung dieser Maße als krankhaft verändert zu erkennen. Die für die Praxis besonders wichtige Einordnung der Grenzfälle, deren Beurteilung am schwierigsten ist, wird sich niemals durch einfache Größenbestimmungen ermöglichen lassen, die Entscheidung wird vielmehr nur unter genauer Berücksichtigung des übrigen klinischen Befundes erfolgen können und stets eine gewisse Erfahrung voraussetzen.

Bei der Mitralinsuffizienz finden wir bekanntlich in den Anfangsstadien und bei leichten Erkrankungen oft keine Veränderungen der Herzform. In fortgeschritteneren Fällen sehen wir eine Verlängerung besonders des linken Ventrikels auftreten, die erst später bei zunehmender Verschlechterung von einer Verbreiterung gefolgt ist. Es ist dies der Ausdruck des Übergreifens der anfänglichen Dilatation der Ausflußbahn auf die Einflußbahn. Daneben finden wir in diesen Stadien meist eine deutliche Vergrößerung des Vorhofbezirkes, was zu einer Zunahme des Winkels δ führt. Der Pulmonalbezirk ist nach oben verschoben. Gelegentlich sind nur sehr schwache Pulmonalzacken zu erkennen. Es läge nahe, bei der Mitralinsuffizienz nach ausgesprochenen ventrikelsystolischen Lateralbewegungen am linken Vorhof zu suchen, die der Ausdruck der Bewegung des durch die insuffiziente Klappe zurückgeworfenen Pendelblutes wären. Im allgemeinen läßt sich eine einwandfreie derartige Feststellung nicht treffen. Wie erwähnt, bereitet die Beurteilung der Mischbewegung am linken Herzrand zu große Schwierigkeiten, als daß sich Schlüsse auf pathologische Vorhofbewegungen ziehen ließen. Der kraniale Teil des Vorhofgebietes würde für solche Untersuchungen außerdem schon aus dem Grunde ausfallen, da wir hier sehr häufig von den Gefäßen fortgeleitete Bewegungen beobachten können, die ebenfalls zu einer ventrikelsystolischen Lateralbewegung führen. Unter besonderen Verhältnissen hat allerdings HECKMANN Bewegungen im Gebiet des linken Herzohrs gefunden, von denen er glaubt, daß sie durch das rückströmende Pendelblut bedingt würden. Er sah verschiedentlich bei Fällen von Mitralinsuffizienz mit einer totalen Arrhythmie, daß am linken Herzohr Doppelzacken auftraten. Diese Zacken konnten nicht durch Vorhofeigenbewegungen bedingt sein, da die auch elektrokardiographisch festgestellten Flatterbewegungen des Vorhofs weder zeitlich hiermit zusammenfielen, noch überhaupt zu einem sichtbaren Bewegungseindruck führten. Er deutet deshalb diese Doppelzacken als Ventrikelmitbewegungen und als ventrikelsystolische Auffüllung des Vorhofs. Ob diese Deutung richtig ist, sei dahingestellt, da eine Gefäßmitbewegung zeitlich ebenso liegen würde. Eine Entscheidung wäre nur an einem Fall von Tricuspidalinsuffizienz mit Vorhofflattern zu fällen, da am rechten Vorhof solche Gefäßmitbewegungen weniger beobachtet werden.

Der rechte untere Herzrand ist in schwereren Fällen ebenfalls vorgebuchtet. Die Anordnung der Randzacken entspricht in den meisten Fällen derjenigen, wie wir sie auch am gesunden Herzen kennengelernt haben. Es ist also entweder nur der rechte Vorhof randbildend oder es finden sich in den unteren Abschnitten auch Ventrikelbewegungen. In vereinzelt Fällen sieht man, daß am ganzen rechten Herzbogen nur reine Ventrikelzacken auftreten, was bekanntlich beim Gesunden niemals beobachtet wird. Besonders die Ventrikelzacken sind nicht selten auffällig groß, worin wir einen Ausdruck der Funktionsänderung der Muskulatur, bedingt durch Hypertrophie bzw. Dilatation (MENZEL-SCHILLING) auch des rechten Herzens erblicken können. Vielleicht lassen sich diese

verstärkten Bewegungen dadurch erklären, daß das vorwiegend nach links vergrößerte Herz sich weniger nach dieser Seite hin ausdehnen kann und der Bewegungsimpuls sich deshalb mehr zur rechten Seite hin auswirkt. Nach der Anschauung von WILKE (s. auch CRAMER, WILKE und WEBER) deuten am ganzen unteren Herzrand sichtbare Vorhofzacken bereits auf eine Dilatation desselben hin. Auf Grund seiner Untersuchungen ist er der Überzeugung, daß dort der rechte Ventrikel die Hälfte bis Dreifünftel des sichtbaren Herzrandes einnehme. Er glaubt deshalb auch bei Fehlen sonstiger klinischer Erscheinungen aus einer Verbreiterung des Vorhofbezirkes auf eine latente Rückstauung schließen zu dürfen.

Für das Kindesalter ist diese Auffassung sicher unzutreffend. Es taucht in diesem Zusammenhang überhaupt die Frage auf, wie weit aus einer Änderung des Anteils der Zacken am rechten Herzrand auf eine Vergrößerung des Vorhofs

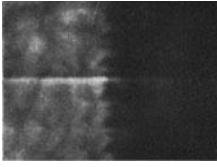


Abb. 35. Pulmonal-
Vorböschungszacke an
unterem rechten Herzrand
bei Mitralsuffizienz.

oder des Ventrikels geschlossen werden darf. Eine Deutung brachten hier die Untersuchungen FETZERS, der zwei Gruppen von Fällen miteinander verglich. Bei der einen bestand eine deutliche Vergrößerung des rechten Ventrikels, während der linke wenig oder gar nicht verändert war (Pulmonalstenosen, und 2 Fälle von offenem Ductus arteriosus). Bei der anderen Gruppe betraf die Vergrößerung fast nur die linke Herzkammer (Aorteninsuffizienz und Isthmusstenose). Er fand bei einer Vergrößerung der rechten Kammer in keinem Fall eine Rand-

ständigkeit des rechten Ventrikels. Es ist dies dadurch bedingt, daß seine größte Muskelmasse links von der Medianlinie liegt und bei Vergrößerungen sich leichter nach links ausdehnt. Bei reiner oder vorwiegender Vergrößerung des linken Ventrikels fand er im allgemeinen am rechten Herzrand sehr starke Kammerbewegungen. Eine weitgehende Randständigkeit der rechten Kammer bei Hypertrophie des linken Ventrikels erklärt er durch eine starke Senkung der Herzspitze. Soweit aber der rechte Vorhof randständig war, zeigte er starke mitgeteilte Kammerbewegungen, die dadurch entstanden sein können, daß der vergrößerte linke Ventrikel den rechten seitlich nach rechts abdrängt. Wir sehen also aus diesen Fällen, daß man keinesfalls aus einer weiten Randständigkeit des rechten Ventrikels auf eine Hypertrophie oder Dilatation desselben schließen darf.

In einzelnen Fällen sieht man bei Mitralfehlern am rechten Herzrand in der systolischen Verharrungszeit eine kleine Zacke auftreten. Sie wird in geringerem Maße auch beim Normalen beobachtet. STUMPF erklärt sie mit einer Auffüllung des Vorhofs vor und Entleerung nach dem Schluß der Pulmonalklappen. HECKMANN glaubt dagegen, daß diese Zacke nicht durch eine Vorhofsbewegung bedingt ist, er stellt sie vielmehr der am linken Herzrand beobachteten „Aortenschlußzacke“ gegenüber und hält sie für bedingt durch ein verstärktes Zuwerfen der Pulmonalklappen bei erhöhtem Druck im kleinen Kreislauf, wodurch es zu einer Rückstoßwirkung auf das rechte Herz komme (Abb. 35).

Bei der *Mitralstenose* finden wir weniger eine Vergrößerung des Längsdurchmessers des Herzens, es dehnt sich vielmehr nach oben hin aus infolge Vergrößerung des Vorhof- und Pulmonalbogens. Der Bezirk des linken Ventrikels ist manchmal ausgesprochen verkleinert, was sich in einem kleinen Winkel γ

ausgeprägt. Der linke Ventrikel erhält in diesen Fällen durch die Verengung des Mitralostiums zu wenig Blut und neigt deshalb zur Atrophie. STUMPF bildet z. B. das Kymogramm einer schweren Mitralstenose ab, bei der der Winkel γ nur 30° betrug. Am rechten Herzrand sieht man im allgemeinen nur Vorhofsbewegungen. Der eigentliche Vorhofsanteil an dieser Bewegung, bedingt durch die Auffüllung und Entleerung desselben, ist dabei oft besonders deutlich. Gelegentlich wird eine Unterteilung dieses Vorhofbogens an der rechten Seite beobachtet; hierbei wird der obere Anteil durch eine Vergrößerung des linken Vorhofs gebildet, der bis nach rechts hinüberreicht (STUMPF). Die Abb. 36

zeigt uns das Kymogramm einer Mitralstenose. Es fand sich klinisch ein lautes diastolisches Geräusch über der Spitze, der zweite Pulmonalton war betont. Außerdem war ein ausgesprochenes Schwirren (Frémissement) an der Spitze fühlbar. Das Herz ist nach links verbreitert, der linke Ventrikel vermehrt gerundet. Der Winkel γ liegt an der unteren Grenze der Norm (41°). Der linke Vorhof springt zwar nicht vor, nimmt aber doch einen größeren Abschnitt des Herzrandes ein als normal, so daß der Winkel δ vergrößert ist. Die Pulmonalis ist etwas nach oben abgedrängt, man sieht in anderen Fällen hier manchmal deutlich größere Zacken als an der Aorta. Die Randzacken am linken Ventrikel zeigen eine Verschiebung nach der diastolischen Seite. Am ganzen rechten unteren Herzrand sehen wir nur Mischbewegungen als Ausdruck der Randständigkeit des rechten Vorhofs.

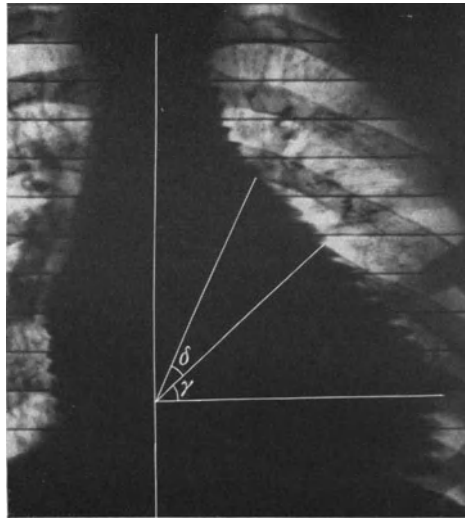


Abb. 36. Mitralstenose.

Bei der *Aorteninsuffizienz* werden meist kräftige Bewegungen des linken Ventrikels beschrieben. Die Randzacken zeigen sowohl kranial wie caudal eine ausgesprochen abgerundete Form. Es erklärt sich dies dadurch, daß bereits im Beginn der Diastole dem linken Ventrikel sehr große Blutmengen zugeführt werden, sowohl durch die Mitralis wie durch die insuffiziente Aortenklappe, so daß er schon nach kurzer Zeit seinen maximalen Füllungsgrad erreicht hat. An der Aorta werden große ausfahrende Schleuderzacken am Ende der Austreibung und ein konkaver Verlauf des diastolischen Schenkels beobachtet. Es entspricht dies der beschleunigten Entleerung der Aorta (HECKMANN, STUMPF).

5. Angeborene Herzfehler.

Die Differentialdiagnose eines angeborenen Herzfehlers bereitet bekanntlich, ganz gleich, welche Untersuchungsmethoden wir anwenden, häufig die größten Schwierigkeiten. Es handelt sich ja in zahlreichen Fällen nicht um einen einzelnen Fehler, sondern um eine Kombination von verschiedenen Abartungen, die teils

primär gleichwertige Fehlbildungen darstellen, teils sekundär infolge der Änderung der Strömungs- und Druckverhältnisse entstanden sind. Auch das Kymogramm gestattet in vielen Fällen keine sichere Entscheidung. Immerhin gibt es uns wertvolle Fingerzeige dadurch, daß wir die einzelnen Herzteile besser voneinander abgrenzen können und daß sich in der Form der Randzacken gelegentlich die veränderten Strömungsverhältnisse widerspiegeln. Betrachten wir z. B. die Abb. 37, so fallen uns an ihr einige Besonderheiten auf. Am linken unteren Herzrand sehen wir kräftige, aber ausgesprochen plumpe Zacken. Die durchschnittliche Mittellage des Herzens ist nach der diastolischen Seite hin

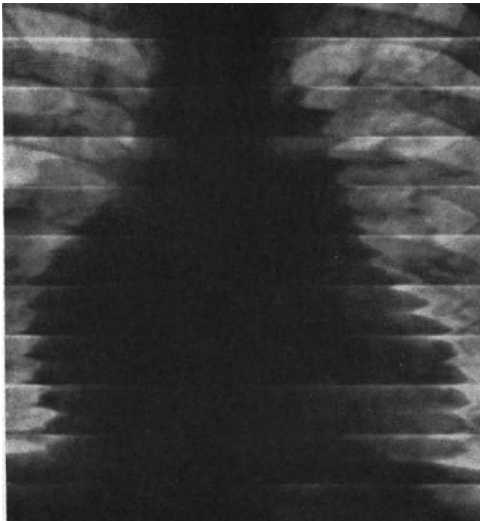


Abb. 37. Angeborener Herzfehler, wahrscheinlich offener Ductus Botalli und Ventrikelseptumdefekt.

verschoben. Der Bezirk des linken Herzohres ist verhältnismäßig klein. Oberhalb hiervon an der Pulmonalis sehen wir ungewöhnlich große Zacken mit einer Amplitude von 6 mm. Der Pulmonalbogen ist im ganzen etwas vorgebuchtet. Diese Vorwölbung des Pulmonalbogens ist bereits von der Durchleuchtung her besonders beim Offenbleiben des Ductus arteriosus Botalli bekannt. Man kann in diesem Gebiet oft besonders lebhaft pulsationen beobachten. Das kymographische Bild mit seinen auffällig großen Pulmonalzacken gibt uns eine Bestätigung dieses Befundes. Am rechten unteren Herzrand sehen wir nun ebenfalls ungewöhnliche Bewegungen. Besonders in den zwerchfellnahen Rasterabschnitten

treten Doppelzacken auf, die sich aus einer kleinen kranialen und großen spitzen caudalen Zacke zusammensetzen. Bei Untersuchung der zeitlichen Beziehungen stellt man fest, daß die obere kleine Zacke mit dem Beginn der Austreibungszeit zusammenfällt, während die große untere Zacke in der Systole liegt. Wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir annehmen, daß in diesem Fall neben einem offenen Ductus Botalli ein Ventrikelseptumdefekt vorliegt. Im Beginn der Systole wird von dem kräftigeren linken Ventrikel, in dem ein wesentlich höherer Druck herrscht, in den rechten Ventrikel Blut hinübergeworfen, was zu einer Ausweitung desselben und einer systolischen Lateralbewegung seiner Wand führt. Das ganze rechte Herz steht auf diese Weise unter einem höheren Druck, was sich in einer gewissen Rechtsverbreiterung ausprägt. Der klinische Befund entsprach in der Tat völlig dieser Vermutung. Es fand sich ein lautes systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen, am lautesten über dem unteren Sternum und der Pulmonalis. Der Venendruck war stark erhöht.

Eine weitere Abb. 38 stammt von einem Kinde, bei dem klinisch besonders die starke allgemeine Cyanose auffiel, die nach Angabe der Mutter seit der Geburt bestanden haben soll. Perkutorisch fand sich keine stärkere Vergrößerung, auskultatorisch ein sehr lautes systolisches Geräusch über der Pulmonalis,

aber auch über dem unteren Teil des Sternums, der zweite Pulmonalton war kaum zu hören. Wir nahmen nach diesem Befund eine Pulmonalstenose, wahrscheinlich kombiniert mit einem anderen Fehler, wie z. B. einem Ventrikelseptumdefekt, an. Wir finden im Kymogramm links verhältnismäßig kleine teilweise vermehrt gerundete Zacken. Der linke Vorhof ist nicht vergrößert. An der Pulmonalis finden sich ebenfalls sehr geringe Zacken, nur die kranialen Teile in der Nähe der Aorta weisen stärkere Bewegungen auf, was wahrscheinlich durch fortgeleitete Pulsationen der Aorta zu erklären ist. Am rechten Herzrand sehen wir in den unteren Abschnitten sehr zarte Vorhofsbewegungen, kranialwärts dagegen Zacken, bei denen zum mindesten der Ventrikelanteil vorherrschend ist. Wir haben also das umgekehrte Verhalten wie beim normalen Herzen vor uns. Die gleiche Beobachtung konnten FETZER und STUMPF bei Fällen mit Pulmonalstenose machen, so daß es sich anscheinend um ein hierfür kennzeichnendes Verhalten handelt. STUMPF führt diese Erscheinung auf eine Hypertrophie der rechten Kammer zurück. Wie erwähnt, hatten wir auf Grund der übrigen Untersuchungsbefunde den Verdacht, daß außer der Pulmonalstenose noch ein Ventrikelseptumdefekt bestehe, so daß man auch hier das Auftreten der beschriebenen Doppelzacken hätte erwarten können. Infolge der gleichzeitigen Pulmonalstenose



Abb. 38. Angeborener Herzfehler, wahrscheinlich Pulmonalstenose.

liegen die Verhältnisse nun aber wesentlich anders. Durch die starke Erschwerung der Blutentleerung aus dem rechten Ventrikel ist es gewiß zu einer beträchtlichen Hypertrophie desselben gekommen. Die Druckverhältnisse in beiden Kammern werden sich infolgedessen einander angeglichen haben, so daß es zu keinen wesentlichen Verschiebungen des Blutes von links nach rechts kommt. Möglicherweise geht das Blut in diesem Fall sogar den umgekehrten Weg, was sich aus dem Auftreten von Doppelzacken am linken Ventrikel vermuten läßt. Allerdings können diese auch anderen Ursachen ihre Entstehung verdanken. Überhaupt wird man nicht bei jedem Fall von Septumdefekt das Auftreten derartig deutlicher Doppelzacken erwarten dürfen. Man wird sie nur dann beobachten können, wenn infolge starker Druckdifferenzen eine große Blutmenge systolisch in die rechte Kammer hineingeworfen wird. Auch die Größe des Defektes ist für die Masse der Blutverschiebung naturgemäß von entscheidender Bedeutung.

Wir sind zur Zeit aus Mangel an geeigneten Krankheitsfällen noch keineswegs in der Lage, irgendwelche Regeln über das Verhalten bei den verschiedenen angeborenen Herzfehlern aufstellen zu können. Es bedarf dazu weit größerer

Untersuchungsreihen, bei denen nach Möglichkeit durch eine autoptische Überprüfung die einzig sichere Feststellung der Diagnose getroffen wurde. Die angeführten Beispiele sollen nur einen Hinweis geben, wie uns das Kymogramm wertvolle Beobachtungen über Lage und Funktion der einzelnen Herzteile auch bei so verwickelten Verhältnissen bietet, wie sie beim angeborenen Herzfehler meist gegeben sind.

6. Erkrankungen des Myokards.

Wir haben bei der Besprechung der Herzerkrankungen im allgemeinen bereits auf verschiedene Änderungen im kymographischen Bild hinweisen können, die durch eine Beeinträchtigung des Herzmuskels bedingt waren. Alle Erkrankungen des Herzens, die

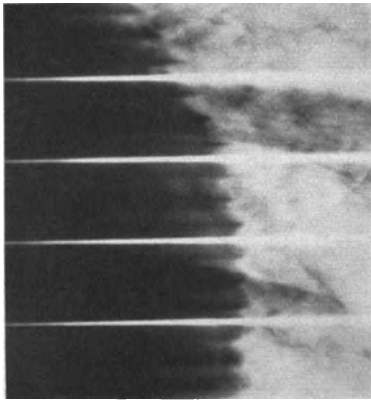


Abb. 39. Linker Ventrikel bei Myokarditis.



Abb. 40. Postdiphtherische Myokarditis.

zu Störungen seiner Tätigkeit führen, müssen notwendig den Herzmuskel nach einer gewissen Zeit in Mitleidenschaft ziehen, auch wenn er von Haus aus nicht erkrankt war. Wir sahen als Ausdruck dessen bei den Herzklappenfehlern wesentliche Veränderungen der Zackenform als Folge des geänderten Kontraktionsablaufes auftreten. Wir möchten hier noch einmal besonders die Befunde besprechen, die wir bei primären Myokarderkrankungen beobachten können. Die Abb. 39 stammt von einem Kinde, bei dem nach einer schweren Angina ausgesprochene Herzbeschwerden aufgetreten waren, die sich besonders bei Bewegung verstärkten. Weder bei der klinischen Untersuchung noch am Elektrokardiogramm fanden sich irgendwelche krankhaften Veränderungen, dagegen sehen wir im Kymogramm am linken Herzrand teilweise ungewöhnlich kleine Bewegungen, die sich in der Mitte des Ventrikelbogens kaum über das Niveau erheben. Die Diastole ist hier vorwiegend durch eine stärkere Verdichtung gekennzeichnet. Ein Teil der Randzacken zeigt außerdem eine sehr starke Abrundung. Am ganzen rechten Herzrand sehen wir Vorhofsbewegungen. Die Gefäßzacken sind ebenfalls etwas klein. Es kann aus diesem Befund mit Sicherheit geschlossen werden, daß der Herzmuskel auf Grund krankhafter Veränderungen, die wohl auf die vorausgegangene Angina zurückzuführen sind, in seiner Funktion beeinträchtigt war. Diese Feststellung war im vorliegenden Fall von

besonderer Bedeutung, da, wie erwähnt, die klinische Untersuchung und das EKG keine Veränderung ergeben hatten. Ohne das Kymogramm hätte sich der objektive Nachweis der Herzmuskelschädigung also nicht führen lassen, wenn auch die Anamnese auf eine solche hinwies. Diese Beobachtung steht nicht vereinzelt da, auch andere Autoren, wie z. B. STUMPF und WILKE, haben Fälle beschrieben, in denen eine Herzschrädigung nur durch das Kymogramm nachgewiesen werden konnte, während die übrigen Untersuchungsmethoden keine Abweichung von der Norm erkennen ließen. Gerade solche Fälle zeigen also, wie EKG und Kymogramm eine Betrachtung der Herztätigkeit von ganz verschiedenen Seiten ermöglichen.

Die folgende Abb. 40 zeigt das Kymogramm eines 7jährigen Kindes mit schwerer postdiphtherischer Myokarditis. Das Herz ist nach links verbreitert, der linke Ventrikel zeigt eine verstärkte Rundung. Auch hier finden wir am linken Ventrikel eine ungewöhnlich kleine Amplitude der Randzacken. Es sind nur in den kranialen Abschnitten Bewegungen erkennbar, während wir in der Gegend der Herzspitze keine Ventrikelzacken mehr wahrnehmen können. Die einzelne Zacke selbst ist ebenfalls wieder stärker abgerundet. Es besteht also ein ganz ausgesprochener Typ II des Bewegungsraumes. Auch an der Aorta sind die Zacken ungewöhnlich klein als Ausdruck des geringen Schlagvolumens. Mit fortschreitender klinischer Besserung sahen wir, daß sich nicht nur das Herz im ganzen verkleinerte, sondern daß auch die Randzacken wesentlich kräftiger wurden. Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß bei der Myokarditis in schweren Fällen eine starke Einschränkung des Bewegungsraumes gefunden wird und daneben die Zackenform auf funktionelle Störungen hinweist. In leichten Fällen können aber auch Veränderungen im Kymogramm fehlen. Möglicherweise werden sich solche später einmal unter Anwendung besonderer Versuchsbedingungen nachweisen lassen. Allerdings steht derartigen Untersuchungen im Kindesalter oft entgegen, daß eine längere Aufnahmezeit erforderlich ist und die Kinder dann nicht genügend stillhalten.

7. Erkrankungen des Perikards.

Es liegt nahe anzunehmen, daß jede Veränderung in der Umgebung des Herzens dessen Bewegungen wesentlich beeinflussen kann. Da es normalerweise von einem stark elastischen Gewebe umgeben ist, das wie jedes Luftpolster nach allen Seiten nachgeben kann, wird eine Zustandsänderung im allgemeinen zu einer Einschränkung der Beweglichkeit führen. Nur wenn ein noch nachgiebigeres Medium an die Stelle der Lunge tritt, wird man eine Verstärkung der Randbewegungen erwarten dürfen. Es trifft dies in der Tat zu. In den äußerst seltenen Fällen von Pneumoperikard, aber auch beim linksseitigen Pneumothorax wurde eine starke Vergrößerung der Randzacken beobachtet, während alle übrigen Veränderungen in der Umgebung des Herzens, besonders also am Perikard, zu einer starken Dämpfung, wenn nicht Aufhebung der Bewegungen führen. — Die Abb. 41 wurde bei einem 14 Monate alten Kinde angefertigt, das wegen einer wahrscheinlich diphtherischen Trachealstenose 6 Tage zuvor tracheotomiert worden war. Es kam zur Aufnahme in die Klinik, da seit einiger Zeit wieder schwere Anfälle von Atemnot aufgetreten waren. Das Herz zeigte sich bei der Untersuchung perkutorisch stark verbreitert, die Herztöne waren rein, aber leise, der Puls war außerordentlich klein. Das Kymogramm zeigte ebenfalls

eine starke Vergrößerung des ganzen Herzens. Es sind aber nirgends Randzacken erkennbar, die auf eine Pulsation zurückzuführen wären. Eine kleine Lateralbewegung wird durch eine Atemverschiebung des ganzen Herzens während der Aufnahme bedingt. Auch im Innern des Herzschattens sind an keiner Stelle die sonst üblichen Dichteänderungen zu sehen. Man kann auf Grund dieses Befundes bereits sagen, daß die Vergrößerung des Herzschattens nicht durch eine starke Dilatation bedingt ist. Man würde dann wenigstens an einigen Stellen deutliche pulsatorisch bedingte Randzacken und Dichteänderungen feststellen müssen. Es mußte sich demnach um einen Erguß im Herzbeutel handeln. Die

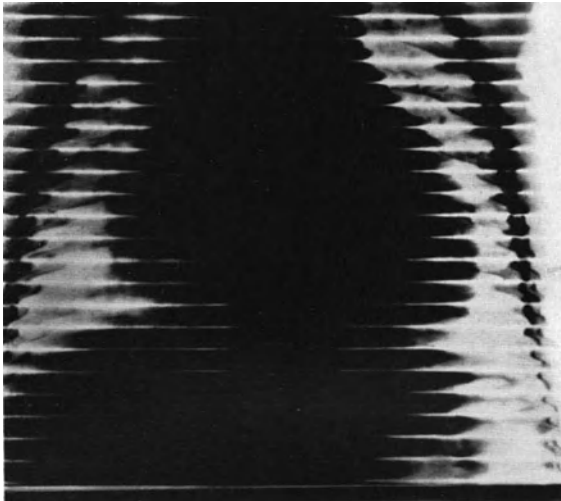


Abb. 41. Eitrige Perikarditis (Aufnahme mit 6-mm-Raster).

Diagnose konnte durch eine Punktion bestätigt werden, bei welcher sich eitriges Exsudat fand. Die Autopsie zeigte, daß die Trachealkanüle zu einem Decubitalgeschwür geführt hatte und daß es von hier aus zu einer Mediastinitis und eitrigem Perikarditis gekommen war. — Nicht in allen Fällen muß es zu einem völligen Verschwinden der Randzacken kommen. HECKMANN beschreibt das Kymogramm einer Perikarditisexsudativa, bei der die Bewegungen am rechten Herzrand sowie in den caudalen Herzabschnitten des linken Ventrikels

völlig aufgehört hatten. Dagegen fanden sich in den kranialen Teilen des linken Ventrikels kleine, völlig regelmäßige Bewegungen, welche große Ähnlichkeit mit den reinen Volumkurven aufwiesen. Diese Unterschiede in den Befunden erklären sich durch verschiedene Größe des perikardialen Ergusses, der in einem Fall das Herz völlig einhüllt, im anderen vorwiegend die tiefliegenden Teile betrifft, um die herum sich die Flüssigkeit der Schwere nach ansammelt. Die gelegentlich beobachteten kleinen perikardialen Ergüsse im Herzzwerchfellwinkel zeichnen sich dadurch aus, daß ihre Randzacken eine zeitliche Versetzung gegenüber den Ventrikelzacken aufweisen. Es kann dies zur Unterscheidung gegenüber einem perikardialen Fettbürzel von Bedeutung sein. Diese werden im Kindesalter zwar selten beobachtet, kommen bei älteren dicken Kindern aber doch vor. Das Kymogramm ist uns bei der exsudativen Perikarditis besonders wesentlich zur Unterscheidung von starken Dilatationen. Die klinischen Zeichen der Perikarditis sind durchaus nicht immer so sicher, daß man darauf eine zweifelsfreie Diagnose aufbauen könnte. Auch die übliche Röntgenuntersuchung kann uns gelegentlich bei dieser Differentialdiagnose im Stich lassen, da die Pulsationen bei schweren Dilatationen so gering werden können, daß sie sich mit bloßem Auge bei der Durchleuchtung nicht erkennen lassen (DIETLEN und SCHALL). Im Kymogramm sind dagegen in solchen Fällen stets, wenn auch geringe Pulsationen feststellbar.

Noch größere diagnostische Schwierigkeiten bestehen bei der Erkennung der trockenen Perikarditis und ihrer Folgezustände, der *Concretio* und *Accretio pericardii*. Derartige Verwachsungen des Perikards können bekanntlich völlig symptomlos verlaufen. So berichtet STOLTE über einen 80jährigen an Pneumonie gestorbenen Mann, bei dem die Sektion als Nebenbefund eine völlige, sicher schon lange bestehende Verlötung beider Perikardblätter ergab, die klinisch nicht diagnostiziert war und auch keinerlei Beschwerden verursacht hatte. Bei der klinischen Untersuchung macht eine Verwachsung der Perikardblätter miteinander oder mit der Umgebung im allgemeinen keinen deutlichen Befund. Es finden sich zwar die üblichen Zeichen einer Herzschädigung, beispielsweise eine Vergrößerung der Herzdämpfung oder Geräusche, oft aber keine für eine Perikarderkrankung wirklich beweisenden Anzeichen. Die Röntgendurchleuchtung gibt ebenfalls in vielen Fällen nicht die Möglichkeit zu einer sicheren Diagnose. Es kann uns deshalb nicht wundernehmen, daß die Erkrankung gerade im Kindesalter nur selten diagnostiziert wird, obwohl sie nach den Untersuchungen von STOLTE und LENGSELD häufiger vorkommt, als man anzunehmen gewohnt ist. Eine frühe Diagnose kann aber hier von Bedeutung sein, da erst durch sie eine Behandlung ermöglicht wird, die in weit fortgeschrittenen Fällen mit dem ausgeprägten Bilde der VOLHARDSchen Einflußstauung naturgemäß schlechtere Erfolge gibt. Diese Diagnose kann durch das Kymogramm ebenfalls erleichtert werden. Es läßt sich erwarten, daß gerade in diesen Fällen die Bewegungen des Herzens stark eingeschränkt und gedämpft sind. Alle Pendel- und Drehbewegungen des Herzens werden infolge der Verwachsung verhindert. Die Abb. 42 zeigt uns ein Kymogramm, das sich bereits auf den ersten Blick wesentlich von den üblichen Bildern unterscheidet. Wir erkennen nur im kranialen Teil des linken Ventrikels einzelne Zacken, die Gegend der Herzspitze ist stark verwaschen und die Gefäßgegend zeigt eine fast gradlinige Begrenzung, wobei sie im übrigen vermehrt nach links vorgebuchtet ist. Am rechten Herzrand können wir dagegen in den unteren Abschnitten sehr deutliche, in den oberen schwächere pulsatorische Bewegungen erkennen. Das 3jährige Kind hatte 1 Jahr zuvor eine Pneumonie mit nachfolgender eitriger Pleuritis durchgemacht. Im übrigen zeigte sich, daß es tuberkulös infiziert war. Die Untersuchung des Herzens ergab perkutorisch eine leichte Verbreiterung nach links, auskultatorisch ein systolisches Geräusch an der Spitze, im Liegen deutlicher als im Sitzen, und einen betonten zweiten Pulmonalton. Irgendwelche Beschwerden von seiten des Kreislaufs waren den Eltern nicht aufgefallen. Wir können aus dem Bilde schließen, daß die Herzbewegung



Abb. 42. Schwierige Perikarditis.

Es läßt sich erwarten, daß gerade in diesen Fällen die Bewegungen des Herzens stark eingeschränkt und gedämpft sind. Alle Pendel- und Drehbewegungen des Herzens werden infolge der Verwachsung verhindert. Die Abb. 42 zeigt uns ein Kymogramm, das sich bereits auf den ersten Blick wesentlich von den üblichen Bildern unterscheidet. Wir erkennen nur im kranialen Teil des linken Ventrikels einzelne Zacken, die Gegend der Herzspitze ist stark verwaschen und die Gefäßgegend zeigt eine fast gradlinige Begrenzung, wobei sie im übrigen vermehrt nach links vorgebuchtet ist. Am rechten Herzrand können wir dagegen in den unteren Abschnitten sehr deutliche, in den oberen schwächere pulsatorische Bewegungen erkennen. Das 3jährige Kind hatte 1 Jahr zuvor eine Pneumonie mit nachfolgender eitriger Pleuritis durchgemacht. Im übrigen zeigte sich, daß es tuberkulös infiziert war. Die Untersuchung des Herzens ergab perkutorisch eine leichte Verbreiterung nach links, auskultatorisch ein systolisches Geräusch an der Spitze, im Liegen deutlicher als im Sitzen, und einen betonten zweiten Pulmonalton. Irgendwelche Beschwerden von seiten des Kreislaufs waren den Eltern nicht aufgefallen. Wir können aus dem Bilde schließen, daß die Herzbewegung

auf der ganzen linken Seite stark gehemmt war, was besonders im Hinblick auf die Vorgeschichte leicht durch ausgedehnte Verwachsungen am Perikard und in dessen Umgebung erklärt werden kann. Einen ganz ähnlichen Befund zeigte

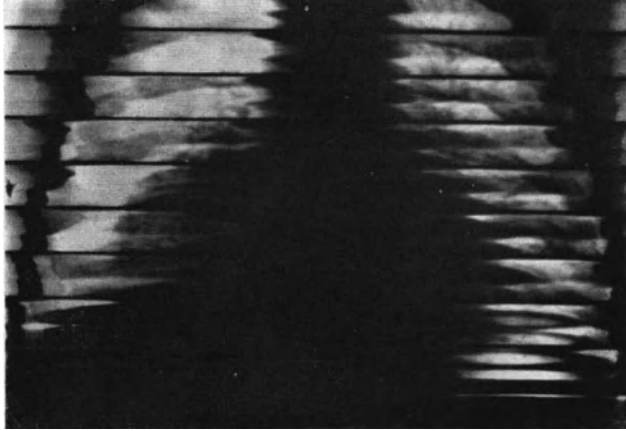


Abb. 43. Starke respiratorische Seitenverschiebung des Herzens bei pleuritischen Adhäsionen.

das Kymogramm eines anderen Kindes. Auch hier waren die Bewegungen auf der ganzen linken Herzseite fast völlig aufgehoben und die Grenzen an der Herzspitze stark verwischt. Wir konnten in diesem Fall leider keine näheren Angaben über die Vorgeschichte erhalten, nur soviel hörten wir, daß das Kind im Jahr



Abb. 44. Fortpflanzung der Herzpulsation auf Pleuratranssudat.

zuvor an einer aktiven tuberkulösen Lungen-erkrankung gelitten habe. Eine auch jetzt noch feststellbare geringe Trübung und Verschmälerung der ganzen linken Seite deutete darauf hin, daß auch hier eine Pleuritis vorausgegangen war, die auf das Perikard übergelassen hatte. Klinisch fanden sich am Herzen ein systolisches Geräusch, bald lauter an der Spitze, bald an der Basis, und ein betonter zweiter Pulmonalton. Wir sehen also, wie das Kymogramm in solchen sonst schwer erfaßbaren Fällen uns durch Bewegungseinschränkung oder -ausfall deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer krankhaften Veränderung der nächsten Umgebung des Herzens gibt.

Auch sonstige Verwachsungen der Umgebung des Herzens können zu einer deutlichen Beeinträchtigung desselben führen. Eine solche zeigt uns das Beispiel der Abb. 43. Gleichzeitig mit einem sekundären tuberkulösen Infiltrat war es hier zu einem Auftreten einer rechtsseitigen mediastinalen und interlobären Pleuritis gekommen. Es hatten sich im Zusammenhang hiermit offenbar strangförmige Verwachsungen zwischen dem Herzen und dem rechten Zwerchfell gebildet. Das Kymogramm zeigt uns deutlich, wie bei jeder Inspiration, die

am Tiefertreten des Zwerchfells zu erkennen ist, eine Verschiebung des ganzen Herzens nach der rechten Seite hin stattfindet. — Ein gutes Abbild der engen Beziehungen zwischen dem Herzen und seiner Umgebung ist schließlich noch in der Abb. 44 festgehalten. Es handelte sich hier um einen großen Mediastinaltumor durch lymphogranulomatöse Drüenschwellungen. Infolge der hierdurch bedingten Zirkulationsstörungen war es zum Auftreten eines linksseitigen Pleuratranssudates gekommen. Das Kymogramm hält uns in anschaulicher Weise die Übertragung der pulsatorischen Herzbewegungen auf die im Pleuraraum befindliche Flüssigkeit fest.

8. Lageänderung des Herzens.

Auch zur genaueren Beurteilung von Lageänderungen des Herzens kann das Kymogramm von Nutzen sein. Die Beurteilung derartiger Fälle nach dem Röntgenbild ist ja oft schwierig, da gerade in solchen Fällen die Entscheidung, welche Herzteile an den einzelnen Stellen randbildend sind, nach dem Durchleuchtungsbefund kaum zu treffen ist. Einen derartigen Fall zeigt die Abb. 45, bei dem es sich um eine angeborene Rechtslage des Herzens handelt, da irgend-



Abb. 45. Angeborene Rechtslage des Herzens.

welche Erkrankungen der Lunge, die zu einer Verziehung hätten führen können, nicht vorausgegangen waren. Bei der klinischen Untersuchung fand sich der Spitzenstoß in der Gegend des rechten Herzrandes. Im Kymogramm findet sich etwa ein Spiegelbild gegenüber der Norm. An beiden Seiten sehen wir Ventrikelbewegungen, bei weitem am stärksten aber am rechten unteren Rand. Oberhalb von diesem zeigen sich deutliche Mischbewegungen als Ausdruck der Randständigkeit eines Vorhofs bzw. eines Herzrohres. Am Gefäßband sind rechts unten deutliche Gefäßzacken, weiter oberhalb Mischbewegungen sichtbar, während die linke Seite schlecht zu beurteilen ist. Das Elektrokardiogramm zeigt ein völlig normales Verhalten und nicht etwa die für eine echte Dextrokardie kennzeichnenden Veränderungen. Wir möchten deshalb annehmen, daß es sich nur um eine Drehung des caudalen Teiles des Herzens handelt, wobei die Lage der großen Gefäße, speziell der Aorta, unverändert geblieben ist.

Derartige Feststellungen würden sich aus einem gewöhnlichen Röntgenbild niemals treffen lassen, man wäre hier in viel stärkerem Maße auf Vermutungen angewiesen.

D. Schlußbetrachtung.

Überblicken wir noch einmal die bisherigen Ergebnisse, so können wir sagen, daß die Kymographie auch im Kindesalter zur Erforschung des gesunden wie

kranken Herzens wesentliche Beiträge zu liefern imstande ist. Erst durch sie werden wir in die Lage versetzt, uns ein bleibendes Bild von den Bewegungen des Herzens zu verschaffen, während wir bis dahin auf den vorübergehenden subjektiven Eindruck bei der Durchleuchtung angewiesen waren. Die Beobachtung der Form der Randzacken läßt uns einen Einblick gewinnen in die Art des Kontraktionsablaufes, die Durchführung von Zeitbestimmungen gibt uns ein Bild von der Form und Größe des ganzen Herzens in einer bestimmten Phase und zeigt uns daneben das Auftreten von Pendelbewegungen, Umformbewegungen und dergleichen an. Einen wesentlichen Fortschritt gerade im Kindesalter möchten wir darin erblicken, daß das Kymogramm eine genaue Abgrenzung der einzelnen Herzteile voneinander gestattet, da die Deutung des gewöhnlichen Röntgenbildes hier infolge der geringeren Ausdifferenzierung der Bögen Schwierigkeiten bereiten kann. Wir kamen auf Grund unserer kymographischen Befunde zu der Überzeugung, daß die Verteilung der verschiedenen Herzabschnitte an der Randbildung im Sagittalbild bei jüngeren Kindern etwas anders ist als man bisher im allgemeinen annahm.

Besonders wertvoll sind die Befunde natürlich in pathologischen Fällen, da sie uns oft gestatten, genaue Feststellungen über die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels zu treffen. Auch hier ist die Möglichkeit einer sicheren Abgrenzung der Ventrikel, Vorhöfe und Gefäße von großem Nutzen, da sich daraus Schlüsse auf das Ausmaß der Beteiligung der einzelnen Abschnitte an der Erkrankung und damit auch auf die Art derselben ziehen lassen. Nicht selten gelingt eine sehr plastische Darstellung von Rhythmusstörungen, wenn auch für deren Erkennung und Unterscheidung das Elektrokardiogramm dem Kymogramm unbedingt überlegen ist. Sehr eindrucksvoll sind die Befunde bei Erkrankungen des Herzbeutels, da gerade hierdurch Veränderungen der Beweglichkeit des Herzens hervorgerufen werden, die sich gut darstellen lassen. Besonders bei der adhäsiven Perikarditis, deren Erkennung mit den sonstigen Untersuchungsmethoden sehr schwierig, oft sogar unmöglich ist, solange nicht stärkere Zirkulationsstörungen aufgetreten sind, leistet uns das Kymogramm vorzügliche Dienste. Man kann wohl sagen, wenn man sich in der röntgenologischen Herzdiagnostik einmal daran gewöhnt hat, seine Aufnahmen als Kymogramm anzufertigen, so erscheinen einem nach kurzer Zeit die gewöhnlichen Momentaufnahmen wie tot und damit viel schwerer zu deuten.

Man muß sich allerdings davor hüten, aus dem Kymogramm zu weitgehende und voreilige Schlüsse ziehen zu wollen oder gar zu glauben, daß sich aus ihm die Art des Herzleidens und die damit verbundenen Störungen sofort ablesen ließen. Wie wir immer wieder betonten, handelt es sich bei den Herzrandbewegungen kaum je um den Ausdruck einfacher Pulsationen, sondern um Bewegungen, die aus den verschiedensten Anteilen zusammengesetzt sind, so daß eine Trennung die größten Schwierigkeiten bereiten kann, oft auch nicht möglich ist. Nur eine genaue und eingehende Beurteilung wird hier vor Fehlern und damit Enttäuschungen bewahren können. Auf der anderen Seite erscheint uns ein zu großer Pessimismus in dieser Beziehung ebenfalls nicht angebracht. Auch die zusätzlichen Bewegungen des Herzrandes, bedingt durch Umformung, Pendeln und dergleichen, verlaufen mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit, da wir andernfalls bei Reihenuntersuchungen gesunder Menschen wesentlich größere Unterschiede erwarten müßten. Die Verhältnisse liegen im Kindesalter allerdings

besonders verwickelt, da wir deutliche Unterschiede in den Befunden der einzelnen Altersklassen feststellen konnten, wie es ja auch kaum anders zu erwarten war. Hinzu kommen die größeren technischen Schwierigkeiten bei der Herstellung der Aufnahmen, bei denen sich manche kleine Störungen, wie z. B. die fortlaufende Atmung, nicht vermeiden lassen. Gerade hier wird es noch weit eingehenderer Untersuchungen, die aber nur an einem großen Krankenbestand durchgeführt werden können, bedürfen, um die zahlreichen ungeklärten Fragen, die heute noch offenbleiben müssen, beantworten zu können.

Die Diagnostik der Herzerkrankungen und hier wieder besonders die Beurteilung der Funktion des Herzens bereitet uns noch immer die größten Schwierigkeiten. Anlässlich der Verhandlungen des letzten Kongresses für innere Medizin wurde von allen Rednern immer wieder betont, daß sich eine derartige Beurteilung nur durch gleichzeitige Durchführung mehrerer Funktionsprüfungen gewinnen läßt, da andernfalls nicht die Aussicht besteht, das Herz in seiner Gesamtheit zu erfassen. Es muß deshalb als sehr wünschenswert angesehen werden, wenn auch für die Untersuchungen im Kindesalter ein Verfahren herangezogen wird, das sich bei Erwachsenen schon außerordentlich bewährt hat. Gegenüber sehr vielen anderen Prüfungsverfahren, die schon aus äußeren Gründen für das Kindesalter nicht in Frage kommen, erfüllt die kymographische Diagnostik die Forderungen, die STOLTÉ bei dieser Tagung für jede Funktionsprüfung des kindlichen Herzens aufgestellt hat. Sie ist verhältnismäßig einfach und bereitet den Kindern keinen Schrecken und keine Schmerzen. — Wir bedürfen derartiger Funktionsproben in der heutigen Zeit in weit stärkerem Maße als früher, da bereits die Kinder zu größeren körperlichen Leistungen herangezogen werden, so daß man die Entscheidung der Leistungsfähigkeit des Herzens nur nach sorgfältiger Prüfung treffen darf. Für derartige Untersuchungen wird man möglichst auch das Kymogramm nach körperlicher Belastung heranziehen müssen. Man hat hier allerdings noch in stärkerem Maße damit zu rechnen, daß die Kinder den Atem nicht die erforderliche Zeit hindurch anhalten können, was eine gewisse Erschwerung in der Beurteilung der Befunde bedeutet. Auch hier bedarf es aber zunächst einmal der Aufstellung größerer Untersuchungsreihen, um aus deren Studium heraus eine sichere Auswertung der Befunde zu ermöglichen.

II. Monocytenleukämie¹.

Von

WERNER SCHULTZ und EDGAR KRÜGER-Berlin-Charlottenburg.

Inhalt.		Seite
Literatur		56
I. Hämatologie		58
Einleitung		58
Allgemeine Pathologie der Monocyten		61
Spezielle Zellmorphologie der Monocytenleukämie		63
II. Klinik		78
Symptomatologie		78
Differentialdiagnose		86
III. Pathologie		88
Pathologische Anatomie		88
Pathologische Histologie		90
IV. Bakteriologische und serologische Befunde		97
V. Prognose und Therapie		99
VI. Schlußsätze		100

Literatur.

- ARNETH, J.: Die speziellen Blutkrankheiten, Bd. 2. Münster 1930.
- BECK, REGINA COOK: Monocytic leukemia. With analysis of cell characteristics by supravital and fixed staining technics. Amer. J. clin. Path. 8, 509—521 (1938).
- BINGEL: Monocytenleukämie? Dtsch. med. Wschr. 1916 II, 1503—1505.
- BOCK, H. E. u. K. WIEDE: Zur Frage der leukämischen Reticuloendotheliosen (Monocytenleukämien). Virchows Arch. 276, 553—586 (1930).
- BÖHNE, C. u. L. HUISMANS: Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen. Virchows Arch. 283, 575—592 (Febr. 1932).
- BRAVI, ANGELO: Questione dell'emoistioblasto. Biblioteca «Haematologica» (Pavia) 3 (1934).
- BYKOWA, O.: Reticuloendotheliale Leukosen (mit Affektion der Haut). Fol. haemat. (Lpz.) 51, 96—104 (1933).
- COOKE, W. E.: Acute Monocytic (Histiocytic) Leukaemia. Lancet 1931 II, 129, 130. 18. Juli.
- DAMESHEK, W.: Acute Monocytic (Histiocytic) Leukemia. Review of the Literature and Case Reports. Arch. int. Med. 46, 718—740 (Okt. 1930).
- DOAN, C. A. and B. K. WISEMAN: The Monocyte, Monocytosis, and Monocytic Leukosis. A Clinical and Pathological Study. Ann. int. Med. 8, 383—416 (Okt. 1934).
- DUBINSKAJA, B. u. M. BAKALTSCHUK: Zur Frage über Monocytenleukämie. Fol. haemat. (Lpz.) 50, 97—107 (April 1933).
- ENGLBRETH-HOLM: Übersicht über die Leukoseforschung der letzten Jahre. Klin. Wschr. 1938 II, 29, 993—998.
- EVENSEN u. SCHARTUM-HANSEN: Monocytenleukämie. Acta med.-scand. (Stockh.) 96, 129—139 (1938).

¹ Aus der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend. Abgeschlossen im November 1938.

- EWALD, FREHSE u. HENNIG: Akute Monocyten- und Stammzellenleukämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 353—366 (Febr. 1922).
- EWALD, O.: Die leukämische Reticuloendotheliose. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222—228 (April 1923).
- FARRAR, G. E. and J. D. CAMERON: Monocytic Leukemia with Data on the Individuality and Development of the Monocyte. Amer. J. med. Sci. **184**, 763 (Dez. 1932).
- FITZ-HUGH jr. THOMAS: Sensitivity reactions of the blood and bone marrow to certain drugs. J. amer. med. Assoc. **111**, 1643—1647 (1938).
- FLEISCHMANN, P.: Der zweite Fall von Monocytenleukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **20**, 17—32 (Okt. 1915).
- FOORD, A. G., L. PARSONS and E. M. BUTT: Leukemic Reticulo-Endotheliosis (Monocytic Leukemia) with Report of Cases. J. amer. med. Assoc. **101**, 1859—1864 (9. Dez. 1933).
- FORKNER, C. E.: Clinical and Pathologic Differentiation of the Acute Leukemias with Special Reference to Acute Monocytic Leukemia. Arch. int. Med. **53**, 1—34 (Jan. 1934).
- FOWLER, W. M.: Monocytic Leukemia. J. Labor. a. clin. Med. **18**, 1260—1270 (Sept. 1933).
- GITTS, R. and J. C. HAWKSLEY: Reticulo-Endotheliomatosis, Ovarian Endothelioma and Monocytic (Histiocytic) Leukemia. J. of Path. **36**, 115—131 (1933).
- GLEDHILL, T. N.: Monocytic (Histiocytic) Leukemia. Lancet, 12. Okt. **1935**, 824, 825.
- GRENET, H., R. LEVENT et P. ISAAC-GEORGES: Trois cas de leucémie aigue à monocytes chez l'enfant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1353—1362 (27. Nov. 1933).
- HAINING, R. B., T. S. KIMBALL and O. W. JANES: Leukemic Sinus Reticulosis. (Monocytic Leukemia) with Intestinal Obstruction: Report of a Case with Partial Autopsy. Arch. int. Med. **55**, 574—591 (April 1935).
- HELLMAN, T.: Akute Bluterkrankungen des myeloischen Systems. Verh. 47. Kongress. inn. Med. Wiesbaden **1935**.
- HITTMAIR, A.: Zur Frage der sog. Reticuloendotheliosen. Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 321—376 (Dez. 1928).
- Akute Myelose mit monocytoiden Zellformen. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 271—280 (Nov. 1930).
- HOFF, F.: Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. Virchows Arch. **261**, 142—189 (Juli 1926).
- JAGIC u. KLIMA: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Berlin u. Wien 1934.
- JOLTRAIN: Leucémie lymphoïde à grands éléments mononucléaires. Sang **8**, 999, No. 8 (1934).
- JULLIARD: Agranulocytose et leucémie à monocytes au cours d'une angine nécrotique avec nécrose pulmonaire terminale. Arch. Mal. Cœur **28**, 311—315 (Mai 1935).
- KIMURA and SUZUKI: Copper peroxidase reaction of hemohistioblasts (Ferrata). 10. Hematological paper. Tohoku J. exper. Med. **32**, 460—463 (1938).
- KLUMPP, T. G. and T. S. EVANS: Monocytic Leukemia: Report of Eight Cases. Arch. int. Med. **58**, 1048—1066 (Dez. 1936).
- KRAHN: Reticuloendotheliale Reaktion oder Reticuloendotheliose (3. Leukämieform?). Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926).
- LABBÉ, R. BOULIN et G. BALMUS: Sur un cas de leucémie subaigue à monocytes. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 766—771 (4. Juni 1934).
- LAWRENCE, J. S., A. I. JOSEY u. MARION W. YOUNG: Monocytic Leukemia: Report of three Cases. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 332—351 (Juni 1931).
- LELL, H.: Bedeutung der Auerkörper. Inaug.-Diss. Berlin 1936.
- LETTERER: Aleukämische Retikulose. Frankf. Z. Path. **30** (1924).
- LEVINE, V.: Monocytic Leukemia: Report of Nine Cases. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 305 bis 338 (1934).
- MARCHAL, G., BARGETON et MAHOUDEAU: Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1467—1471 (11. Dez. 1933).
- J. LEMOINE et R. BLOCH-MICHEL: Leucémie chronique à monocytes, sans splénomégalie. Sang **8**, 694—700 (1934).
- SOULIÉ et MAHOUDEAU-CAMPOYER: Sur un cas de leucémie à monocytes. Sang **7**, 199—204 (1933).
- MERCER, S. T.: The Dermatitis of Monocytic Leukemia. Arch. f. Dermat. **31**, 615—635 (Mai 1935).

- MERKLEN, P. et M. WOLF: Monocytes, monocytoses, leucémies à monocytes; trialisme leucocytaire. *Presse méd.* **35**, 145—149 (2. Febr. 1927).
- NAEGELI, O.: *Blutkrankheiten*, 5. Aufl. Berlin 1931.
- ORR, J. W.: Monocytic Leukemia: Two Cases. *Lancet*, 25. Febr. 1933 I, 403—407.
- OSGOOD, EDWIN E.: Monocytic Leukemia. Report of six cases and review of hundred and twenty-seven cases. *Arch. int. Med.* **59**, 931—951 (1937).
- and C. E. LYGH: Monocytic Leukemia with Report of Two Cases. *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 612—626 (1933).
- RESCHAD, H. u. V. SCHILLING-TORGAU: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenocytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. *Münch. med. Wschr.* **1913 II**, 1981—1984.
- SACKS, MILTON S.: Systemic proliferation of the reticuloendothelial system (reticuloendotheliosis). Report of a case and comments on the literature. *Arch. of Path.* **26**, 676 bis 699 (1938).
- SANNICANDRO: *Haematologia* (Pavia). *Arch.* **15**, 433—444 (1934).
- SCHITTENHELM: Klinik des reticuloendothelialen Systems. *Handbuch der Krankheiten des Blutes*, Bd. 2. 1925.
- SCHULTEN, H.: Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937.
- SCHULTZ, WERNER: Akute Erkrankungen des myeloischen Systems. *Verh. 47. Kongress. dtsh. Ges. inn. Med.* Wiesbaden 1935.
- u. F. MIRISCH: Lymphoidzellige Angina. *Virchows Arch.* **264**, H. 3 (1927).
- SEDAT, H.: Un cas de réticuloendothéliose leucémique (leucémie à monocytes). *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 232—234.
- SIEGMUND, H.: Reticuloendothel und aktives Mesenchym. *Beih. zur Med. Klin.* **1927 I**.
- SUZUKI, TAMOTSU: Peroxidase reaction of monocytes and significance of strongly peroxidase-positive monocytes. 14. Hematological paper. *Tohokú J. exper. Med.* **32**, 510—528 (1928).
- SWIRTSCHESKAWA, B.: Über leukämische Reticuloendotheliose. *Virchows Arch.* **267**, 456—476 (28. Febr. 1928).
- SYDENSTRICKER, V. P. and T. B. PHINIZY: Acute Monocytic Leukemia: A case with Partial Autopsy. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 770—777 (Dez. 1932).
- TSCHISTOWITSCH, T. u. O. BYKOWA: Retikulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. *Virchows Arch.* **267**, 91—105 (1928).
- UGRUMOW, B.: Ein Fall von akuter Reticulo-Endotheliose. *Zbl. Path.* **42**, 103—106 (30. März 1928).
- WAITZ, R. et G. HOERNER: Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticulo endothéliale médullaire, viscérale, oculaire. *Sang* **12**, 801—819 (1938).
- WEISSENBACH, R. J.: Leucémie chronique à monocytes, avec manifestations cutanées (monocytodermies). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **49**, 1658—1662 (22. Dez. 1933).
- BOURDAILLON, C., J. MARTINEAU et J. DAVID: Leucémie aigue à monocytes. *Sang* **7**, 371—377 (1933).
- WHITBY and BRITTON: *Disorders of the blood*. London 1935.
- WHITBY, L. E. H. and J. M. CHRISTIE: Monocytic Leukemia. *Lancet*, 12. Jan. 1935 I, 80—82.
- WYSCHEGORODZEWA, W. D.: Zur Frage der monocytären Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **38**, 355—366 (1929).

I. Hämatologie.

Einleitung.

Leukämien sind generalisierte Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates. Die „Weißblütigkeit“, die auffallende Vermehrung der weißen Elemente, ist das klinisch markante. Man spricht von aleukämischer oder subleukämischer Leukämie, wenn dieses Zeichen fehlt bzw. wenn die Leucocytenveränderung nur qualitativ im Blutbild erkennbar ist. Für die Betrachtung jeder Leukämieform ist es wichtig, daran zu erinnern, daß der gesamte hämato-

poetische Apparat aus Einzelsystemen besteht. Außer dem im Vordergrund stehenden System kann jeder weitere Zellstrang für sich im positiven oder negativen Sinne proliferativ oder aplastisch beteiligt sein.

Die Alternative „myeloisch-lymphatisch“ reicht für die Erklärung der leukämischen Zustände nicht mehr aus. Sie ist schon insofern zu erweitern, als man die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten der im Knochenmark vereinigten Zellstränge in Rechnung stellen muß. Das normale „myeloische System“ ist eine anatomische, aber keine physiologische, geschweige denn vom pathologischen Standpunkt aus eine Einheit. Auch ein „Triälismus“ erschöpft die Möglichkeiten noch nicht. Wir stehen in Wirklichkeit vor einem „Polyphyletismus“, der durch die Annahme einer gemeinsamen *mesenchymalen Zellprovenienz* überbrückt wird, also einem *überbrückten Polyphyletismus*, welcher in Rücksicht auf atypische Zelldifferenzierungen infinitesimal genannt werden kann. Die zur Diskussion stehenden Systeme, welche im wesentlichen zu erörtern sind, betreffen die neutrophilen und eosinophilen Granulocytenstränge, die Megakaryocyten, die Plasmazellen des Knochenmarks, die Monocyten und die Lymphocyten.

Auch die Möglichkeit einer leukämischen Erythroblastose (KNOLL) ist diskutiert worden und neuerdings von RIETTI unter Hinweis auf Arbeiten von DI GUGLIELMO unter der Bezeichnung „akute erythrämische Myelose“ besprochen. ENGELBRETH HOLM führt in einer neuerlichen Übersicht über die Leukosen folgendes an: Stammzellenleukose, myeloide Leukose, lymphatische Leukose, Plasmazellenleukose und Reticuloendotheliosen, wobei ein Teil der Autoren die Monocytleukosen in die letztere Gruppe stelle.

Beim Gesunden besteht zwischen allen den oben genannten Systemen ein Gleichgewichtszustand, der konstitutionell bedingt ist. Bei den Leukämien ist dieses Gleichgewicht gestört. Es pflegen Zellstränge oder Teile derselben abnorm zu proliferieren, während andere ihre Aktivität einbüßen oder verschwinden. Weniger als mit dem Prinzip der mechanischen Verdrängung muß bei diesen Geschehnissen mit der *Wirkung biologischer Faktoren* gerechnet werden. Bei den Leukämien bleibt auf die Dauer niemals ein Zellstrang allein betroffen. Nicht selten ergibt sich aus den klinischen Beobachtungen, daß der Vorgang in dem später die Leukämie beherrschenden Zellstrang zunächst latent bleibt, und der Blutleukämie eine scheinbar einfache Anämie vorausgeht, als erste Teilerscheinung des gesamten Krankheitsgeschehens.

Die Fülle der klinischen Erscheinungen hat es mit sich gebracht, aus technischen Gründen, den Ausdruck Leukämie mehr in den Hintergrund treten zu lassen und von „*Reaktionszuständen des hämopoetischen Apparates*“, von hämatologischen *Symptomenkomplexen*, den *Syndromen* der Franzosen, zu sprechen, also an Stelle des Ausdrucks lymphatische Leukämie den Ausdruck lymphatisch-leukämische Reaktion usw. zu setzen. Der allgemeiner Gesichtspunkt der Reaktionszustände erleichtert uns den Weg, die *Pathogenese einer Leukämie* nicht lediglich vom Standpunkt eines dominierenden Zellstranges aus zu betrachten, sondern *vom Standpunkte der Korrelation der Systeme*. Dabei ergibt sich, daß unter Umständen auch *zwei dominierende Zellstränge möglich* sind, und die „gemischtzellige“ Leukämie muß heute wieder anerkannt werden. Wir müssen ferner mit der Möglichkeit rechnen, daß ein „*Systemwechsel*“ eintritt, um erklären zu können, daß eine Monocytenleukämie später in eine myeloische übergeht.

Bei den akuten Leukämien, bei denen es sich in der Regel um myeloische Stammzellenleukämien handelt, pflegen neben der Schädigung des erythrocytären Apparates der Granulocytenapparat und der Plättchenapparat defekt zu werden. Die einseitige Wucherung der lymphocytären Stammzellen kann mit einer derartigen Schädigung des Granulocytenapparates, einer *effektiven Agranulocytose*, einhergehen, daß der Ausdruck akute myeloische Leukämie seinen Sinn zu verlieren droht. Aber nicht nur hier, sondern auch bei anderen leukämischen Reaktionszuständen, insbesondere auch der *Monocytenleukämie kann der agranulocytäre Faktor das Krankheitsbild entscheidend beherrschen*. Die Lehre von der Agranulocytose zeigt, daß der *absolute* (und vielleicht auch der relative) *Mangel an Granulocyten* im Blut mit einer Irresistenz der Gewebe einhergeht. An besonders disponierten Stellen des inneren und äußeren Integumentes kommt es zu Entzündung und Nekrose. Der Schutz gegen jegliche bakterielle Invasion erlischt, und es kommt zu Bakteriämie durch Erreger, deren nähere Natur vom Eigenparasitismus des Individuums abhängig ist. Die anginösen oder stomatitischen Erkrankungen der akuten Leukämie sind nicht Ursache bzw. Eintrittspforte der Krankheiten, sondern frühe agranulocytäre Manifestationen. Nicht selten beobachtet man hier Fusospirochäetose oder auch Soor. Im Zusammenhang mit der Agranulocytose können neben Hautnekrosen Erytheme, Papeln und Bläschen auf der Haut zur Entwicklung kommen. Die Annahme vieler Autoren, daß akute Leukämien primäre Sepsisfälle sind, ist unbewiesen und unwahrscheinlich, soweit an banale Erreger gedacht ist. Vom Standpunkt des agranulocytären Teilfaktors aus erklären sich auch die bei akuten Leukämien in Erscheinung tretenden Darmaffektionen. Die reine Agranulocytose führt sowohl im Dünndarm wie im Dickdarm zu nekrotischen und geschwürigen Prozessen, welche sehr häufig PEYERsche Haufen und Solitär-follikel ergreifen. Auf diese Weise kommt es im Darm zu typhusähnlichen Befunden. Bemerkenswerterweise erscheinen Darmulcerationen schon in den ersten Fällen von Monocytenleukämie (RESCHAD und SCHILLING, ferner BINGEL). Unglückseligerweise können dann, wie im letzteren Falle, sogar einmal Typhusbacillen diagnostiziert werden, um die Situation zu verwirren. Man muß dann darauf verweisen, daß Typhusbacillen auch gelegentlich bei Miliartuberkulose mit tuberkulösen Dünndarmgeschwüren gefunden sind.

Ein weiterer Teilfaktor, der bei akuten Leukämien eine Rolle spielt, ist der durch Plättchenmangel hervorgerufene WERLHOF-Zustand. Man beobachtet alle charakteristischen Erscheinungen der Purpura haemorrhagica: Haut-, Schleimhaut- und Organblutungen, Blutungen nach außen (Hyperhämorrhagie, Hämorrhöe), verlängerte Blutungszeit nach DUKE bei normaler Blutgerinnungszeit, weniger konstant die mangelhafte Retraktion des Blutgerinnsels. Weitere Erscheinungen sind RUMPEL-LEEDESches Phänomen, abnorme Empfindlichkeit der Gefäße gegen Schlag, Druck, Zug, Augenhintergrundblutungen.

Was den Charakter der *Anämie* im Zusammenhang mit Leukämie betrifft, so kann derselbe wechseln zwischen Hyperchromie und Hypochromie. Vergrößerung, Verkleinerung des Erythrocytendurchmessers sind möglich, Verschiebung der PRICE-JONES-Kurve der Erythrocyten nach rechts oder links. Eine perniciosoartige Störung kann in Frage kommen, wenn entweder durch Leberschädigung oder Beeinträchtigung des „intrinsic factor“, oder sonstwie die hierzu in Betracht kommenden Voraussetzungen gegeben sind.

Allgemeine Pathologie der Monocyten.

Zum Verständnis der Monocytenleukämie im engeren Sinne bedarf es einer eingehenden Betrachtung der Monocytenfrage. Die wesentlichen Punkte seien auf Grund der Mitteilungen von L. ASCHOFF, V. SCHILLING und E. STORTI auf der *ersten internationalen hämatologischen Tagung in Münster* vom 8.—15. Mai 1937 wiedergegeben. Aus dem Referat von ASCHOFF ergibt sich, daß die eine Zeit hindurch herrschende Auffassung der Herkunft des Monocytenapparates vom vitalspeichernden reticuloendothelialen System (RES.) heute in Frage gestellt ist. ASCHOFF und LANDAU hatten den Begriff des RES. aufgestellt, unter Berücksichtigung der Untersuchungen von RIBBERT, GOLDMANN, KIYONO, als einheitlich funktionell und auch genetisch zusammengehöriges System. Das RES. wurde in ein engeres und ein weiteres System gegliedert.

Historisch betrachtet, bezeichnete ASCHOFF als zugehörig zur ersten Gruppe diejenigen Zellen, welche durch Bildung von Reticulumfasern ausgezeichnet sind, also die Reticulumzellen der Milz und der lymphatischen Organe, ferner die Reticulumendothelien der Milzsinus, der Lebercapillaren, der Knochenmarkcapillaren, mancher Capillaren der Nebenniere und der Hypophyse. Zu der zweiten Gruppe rechnete ASCHOFF die Histiocyten des mesenchymalen Gewebes, die Splenocyten und die Monocyten des Blutes. Die Monocyten wurden ursprünglich als Histiomonocyten bezeichnet, um ihre Abkunft von RES. bzw. Histiocytensystem hervorzuheben.

ASCHOFF und KIYONO teilten dann 1913 die Monocyten des Blutes in drei Klassen ein: Abkömmlinge der myeloischen Reihe, der lymphatischen Reihe und Histiomonocyten. Die myeloische Abkunft wurde von den genannten Autoren aufgegeben, ist indessen von NÄGELI aufrecht erhalten.

NÄGELI leitet, wie hier eingeschaltet sein mag, die Monocyten über eine Monocytenvorstufe, die Monoblasten, allerdings unter Vermittlung des Myeloblasten von einer primitiven Mesenchymzelle ab. Er spricht davon, daß physiologisch und pathologisch den nicht weiter differenzierten *Mesenchymzellen* besonders *in der Umgebung der Gefäße die Möglichkeit späterer Differenzierung* zugesprochen werden muß. Zwischenformen zwischen Mesenchymzellen und Stammzellen fand NÄGELI nicht und er meint, daß sich nach den Erfahrungen der Embryologie die *Ausbildung einer neuen Art im Gewebe plötzlich und ohne sichtbare Zwischenformen vollzieht*.

Die Auffassung der Monocyten als Lymphomonocyten, d. h. als dem lymphatischen System entstammende Zellen, wo sie einer höheren Größenordnung entsprechen, gleicht dem Standpunkt ARNETH's.

Experimentelle Untersuchungen zeigten nun, daß *speichernde mononucleäre Blutzellen zweifellos unter dem Einfluß der intravitalen Färbung erst entstanden*, während die *Normalblutmonocyten nicht speicherten*. Für die Trennung der Lymphocyten und Monocyten gaben Vitalfärbungen mit Janusgrün und Scharlachrot ein Beweismittel. Für die Monocyten sind besonders die lachsfarbenen Neutralrotgranula charakteristisch, welche meist in größerer Zahl vorhanden sind und eine Rosette an der Einbuchtungsstelle des Kernes bilden, während sich bei den Lymphocyten hauptsächlich die mit Janusgrün gefärbten oft stäbchenartigen Mitochondrien darstellen lassen.

Ein weiterer Unterschied liegt in der *Oxydasereaktion*. Lymphocyten sind überall oxydasenegativ. Die Monocyten zeigen, wenn auch nicht immer, eine meist spärliche, schwach positive Oxydasereaktion, welche allerdings wesentlich verschieden von derjenigen der Granulocyten ausfällt. Gegen die Herkunft

der Monocyten aus dem RES. sprach die Tatsache ihres fast völligen Fehlens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Nach dem heutigen Standpunkt wird die *Abstammung der Monocyten von dem RES. im engeren Sinne allgemein abgelehnt.*

Nach der Lehre von FORKNER, welcher sich auch SEEMANN anschließt, stammen die nichtspeichernden Monocyten von *Stammzellen des Mesenchyms* mit rosettenförmiger Zusammenlagerung der Neutralrotgranula ab, besonders in den Lymphknoten, aber auch im sonstigen lymphatischen Gewebe. Die Mutterzellen werden von FORKNER Monoblasten genannt, die Übergangsformen *Prämonocyten* und die fertigen Zellen des Blutes *Monocyten*. Die Monoblasten haben einen runden Kern, einen basophilen Protoplasmasaum von verschiedener Breite und Nucleolen im Kern. Die Prämonocyten zeigen ebenfalls noch Nucleolen aber einen gebuchteten Kern, und die fertigen Monocyten sind nucleolenfrei. Charakteristisch für die Monocyten ist die feine staubartige azurophile Granulation, deren Bedeutung besonders von NAEGELI hervorgehoben wird. Nach ASCHOFF können die Monocyten noch eine Vermehrung im Blute durch Karyokinesen zeigen.

Nach der Lehre von PFUHL können Monocyten aus dem Blute auswandern und zum Ersatz der verbrauchten Gewebsmonocyten, der Clasmatoocyten, dienen, welche sich ihrerseits in Reticuloendothelien und Fibrocyten umwandeln können. Nach PFUHL ist der letzte Ursprung der Monocyten noch nicht geklärt, sie stammen nach ihm wahrscheinlich von undifferenzierten, nichtspeichernden Reticulumzellen ab, während die Entstehung aus mesenchymalen Wandzellen der Gefäße abgelehnt wird.

Während ASCHOFF zu dem Resultat kommt, daß bezüglich der Abstammung der Monocyten und ihrer Beziehungen zum RES. noch vieles zweifelhaft ist, betont V. SCHILLING, daß nach klinischen Ergebnissen der Gedanke der systematischen morphologischen und funktionellen Selbständigkeit der Monocyten im Sinne des Trialismus sich heute gefestigt hat.

Ein besonderer Punkt ist die *Beziehung der Zellen des RES. zur blutbereitenden Funktion*. ASCHOFF stellt fest, daß wir nicht nur am Knochenmark sondern auch an den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber und an den Endothelien der Milzsinus hämatopoetische Tätigkeit konstatieren. An allen diesen Stellen können sich, wie sich ASCHOFF ausdrückt, Myeloblasten, Erythroblasten, Megakaryoblasten unter den verschiedensten Reizungen bilden.

Im Gegensatz hierzu kommt STORTI bei *experimenteller Leukämie* bezüglich der Rolle des RES. zu einem anderen Resultat. Bei übertragbaren Leukämien des Huhns und der Maus fand er folgendes: Das *reticulohistiocytäre System* des gesamten Organismus zeigte in den leukämisch gemachten Tieren *keine* derartigen morphologischen *Zeichen*, die uns dazu berechtigen würden, seine evtl. *aktive Anteilnahme an der Histogenese der extramedullären leukämischen Herde* anzunehmen. Insbesondere sah STORTI in der Leber des leukämischen Huhnes vollkommene Unabhängigkeit der perivascularären reticulohistiocytären Zellenhäufungen von den leukämischen Infiltrationen in den capillären Zwischenräumen. STORTI neigt der Annahme zu, daß die Leukämiezellen sich hier durch eine abnorm stürmische in loco vor sich gehende Proliferation von frühzeitig vom Knochenmark abgegangenen leukämischen Elementen bilden. Während nun die Mehrzahl der Autoren sich über eine *polyvalente hämatopoetische Potenz des reticuloendothelialen Systems* einig ist, besteht meist die Ansicht, daß die

Fibrocyten diese Potenz nicht besitzen, daß sie also abgeschlossene Entwicklungsstadien des Mesenchyms darstellen, die nicht produktiv werden im Sinne des reticuloendothelialen Apparates. Es müssen aber auch Stimmen gehört werden, welche von dieser Ansicht abweichen.

Bemerkenswerte Aufschlüsse über das Zellnetz im lockeren Bindegewebe und seine Stellung zum reticuloendothelialen System gibt uns eine Arbeit v. MÖLLENDORFS (1926). Es handelt sich um Untersuchungen des lockeren Bindegewebes der weißen Maus nach Trypanblauinjektion. Hiernach sind die „ruhenden Wanderzellen“ (Histiocyten, Adventitiazellen), solange sie die amöboide langgestreckte Gestalt haben, Bestandteile des Fibrocytennetzes, also mit wenigen oder zahlreichen Fortsätzen in dessen Cytoplasma verankert. „Gereizte Fibrocyten“ und „Histiocyten“ sind nicht getrennt zu betrachtende Formen sondern identisch. *Vom Fibrocyten besteht über einen Reizzustand hin bis zum Makrophagen eine klar verfolgbare Linie. Es sind im Bindegewebe die gleichen Verhältnisse aufgedeckt, wie im sog. Reticuloendothel.* Wie dort aus ortsansässigen Elementen auf Reizungen Rundzellen abgelöst werden und wie man leichte Reizzustände in allen Übergängen beobachtet, so haben wir im lockeren Bindegewebe genau den gleichen Vorgang.

Auch SIEGMUND kommt 1927 zu dem Resultat, „daß die ruhende Wanderzelle, der leicht- und grobvacuolär speichernde Histiocyt keine besondere Zellform, sondern ein besonderer Funktionszustand der ruhenden Mesenchymzelle ist, der bei allen stärkeren Stoffwechsellansprüchen im Bindegewebsnetz zur Ausbildung gelangt“.

Spezielle Zellmorphologie der Monocytenleukämie mit besonderer Berücksichtigung der Monocyten.

Wenden wir uns nun den Monocyten der Monocytenleukämien zu, so müssen wir alle Details berücksichtigen, welche die eingehender dargestellten Fälle umfassen.

Im ersten von RESCHAD und SCHILLING 1913 beschriebenen Falle betrug die höchste erreichte Leukocytenzahl 56000. Die großen Mononucleären und Übergangsformen betrug bei der ersten Zählung 71,8%, von denen 7,4% rundkernig und 64,4% bucht kernig waren. Die Zellen sind versehen mit breitem Protoplasma, rundem bis polymorphem Kern, dichter feinsten azurophiler Körnung und meist recht deutlichen Pseudopodien. Weiterhin wurden vereinzelte neutrophile Myelocyten gefunden. Ihre Zahl erreichte jedoch niemals 1%. Übergänge zu den großen Mononucleären, die atypischer wurden, fanden sich nicht. Gegen Ende des Krankheitszustandes, der tödlich auslief, wurden die Monocyten viel atypischer, sehr ungleich groß, oft bizarr gelappt, mit durchschnittlich stärker basophilem, teilweise auch schmal gewordenem Protoplasma.

Die Zellen eines vorgelegten Präparates wurden auch von NÄGELI als typische normale Blutmonocyten anerkannt. Er trug aber seinerzeit Bedenken, die Beobachtung als Sonderleukämie anzuerkennen, weil *reife* Monocyten vorlagen.

In dem folgenden Fall von FLEISCHMANN (1915) wurden bei der Obduktion vorzugsweise myeloische Wucherungen neben den Monocyten des Blutes entsprechenden gefunden.

Auf der Höhe der leukämieartig verlaufenden Krankheit kam es *bis zu 75% Monocyten*. Auch in diesem Fall war das Blutbild sehr charakteristisch. Es handelte sich um relativ große Zellen mit verhältnismäßig großem Kern, der die verschiedensten Grade von Einkerbungen und Einbuchtungen, bis zu gelegentlich fast ausgesprochener Hufeisenform darbot, aber niemals direkt in die tiefere Lappung der polymorphkernigen Zellen überging. Die Färbbarkeit der Kerne mit der kombinierten PAPPENHEIMISCHEN Methode war eine

mäßig intensive. Kernkörperchen waren in einer nur sehr geringen Zahl der Zellen vorhanden, nur gelegentlich wurden einige wenige kleine Kernkörperchen in den Zellen gefunden. Das Protoplasma der Zellen hat einen düster graublauen Farbton, der für die Zellen charakteristisch ist und sie deutlich von dem mehr himmelblauen Protoplasma der kleineren und größeren Lymphocyten trennen läßt. Sehr zahlreiche Zellen wiesen kleinere und größere Ausstülpungen des Protoplasmas auf, die gelegentlich sich auch zu größeren pseudopodienartigen Fortsätzen vergrößerten. Eine Aufhellung des Protoplasmas um den Kern herum (perinucleäre Aufhellung) war nicht vorhanden. Sehr zahlreiche Zellexemplare waren mit einer ganz feinen Granulation übersät. Die intra vitam vorgenommene *Knochenmarkpunktion* hatte reichlichen Gehalt an gleichen monocytären Elementen ergeben.

Auch in dem Fall von BINGEL (1916) müssen die Zellen als typische Monocyten angesprochen werden. Die Mehrzahl der weißen waren große Zellen mit großen plumpen meist stark gelappten Kernen. Das Protoplasma war bei Giemsa-färbung düster grau und zeigte staubförmige sehr reichliche feinste Granulation.

Der in dem Schrifttum der Monocytenleukämie aufgeführte Fall von O. EWALD (1923), der *unter dem Titel der leukämischen Reticuloendotheliose* veröffentlicht ist, steht eigentlich in keiner direkten Beziehung zur Monocytenleukämie, weil die hervorstechende Zellart eher der lymphocytären Stammzelle PAPPENHEIMS nahe steht als eigentlichen Monocyten. Der Autor glaubt einen direkten genetischen Zusammenhang der pathologischen Zellelemente mit KUPFFERSchen Sternzellen und Reticulumzellen der Milz und des Knochenmarkes als erwiesen annehmen zu müssen. Schon aus dieser Darstellung geht hervor, daß der genetische Zusammenhang mit dem RES. nicht als entscheidender Faktor für die ganze Monocytenleukämiefrage angesehen werden kann, weil enge morphologische Beziehungen auch in Fällen angeführt werden, die sich von der eigentlichen monocytären Grundlage wesentlich entfernen. Die *charakteristischen Zellen* im Falle O. EWALDs werden wie folgt beschrieben:

Das weiße Blutbild wird beherrscht von pathologischen Zellen, die keiner Form der gewöhnlichen Blutzellen oder deren Jugendformen, die bei der leukämischen Myelose auftreten, gleichen.

Die Zellen sind in ihrer Größe sehr verschiedenartig; der doppelte bis achtfache Durchmesser der Normocyten kommt vor. Der Plasmaleib ist groß, meist oval oder polygonal, schwach basophil, bei vielen Zellen mit einem Stich ins rötliche. Perinucleäre hellere Zone manchmal noch angedeutet. Der Kern ist relativ groß, selten rund, meist polygonal oder gelappt; öfter liegen auch zwei Kerne in einer Zelle. Der Kern zeigt eine undeutliche Struktur, die zum Teil an die Lymphocytenkernstruktur erinnert, aber lange nicht so regelmäßig und gleichmäßig wie bei den gewöhnlichen Stammzellen ist. Gemeinsam ist allen Zellen das Vorhandensein von deutlichen Nucleolen in der Zahl von 1—5. Diese Nucleolenzeichnung fehlt bei keiner Zelle. Die ganzen Zellen sind ausnahmslos mit einer sehr deutlichen Azurgranulation übersät, die teilweise so ausgesprochen ist, daß die ganze Zelle dunkel erscheint und kaum mehr eine Grenze zwischen Kern und Plasma zu erkennen ist.

Zusammenfassend können wir also sagen: Die *Zellen*, die im vorliegenden Fall etwa 95% der Leucocyten ausmachen, *stehen der gewöhnlichen Stammzelle* (Lymphocyt nach PAPPENHEIM), Myeloblast nach NAEGELI) *am nächsten*; sie zeigen aber doch so auffallende Verschiedenheiten, daß sie als besondere Zellen anzusprechen sind.

Bei der *Oxydasereaktion* sind diese Zellen annähernd gleichmäßig, ziemlich stark granuliert; bemerkenswert ist hierbei, daß auch ein Teil der KUPFFERSchen Sternzellen gleichstark positiv reagiert.

Der im Schrifttum vielfach besprochene Fall 4 von HOFF (1926) vom Charakter einer subleukämischen akuten Leukämie, der, wie der Autor ausführt, einer schematischen Diagnosestellung Schwierigkeiten bietet, zeigt zum Schluß

42,5% *Monocyten* und 44,5% *Lymphocyten*. Die *monocytären Zellen* waren oxydasenegativ, sie zeigten zum Teil Formen von Endothelien und alle Übergänge dazu, viele geschwänzte Formen. Im Milzausstrich sah man neben massenhaften *Lymphocyten* auch massenhaft *Monocyten*.

Bemerkenswert ist nun die Stellungnahme *HOFFs zur Genese derartiger Blutbilder*.

Wenn man dem reticuloendothelialen bzw. dem Gefäßbindegewebezellsystem für die Leukämien eine formative Rolle zuspricht, so ergeben sich Übergänge und Entstehungsmöglichkeiten, welche nach seinem Schema bei Leukämien den genannten Zellsystemen außer der Produktion monocytärer Formen daneben auch noch die Produktion myeloblastischer und lymphoblastischer unreifer Zellen frei lassen.

Beiläufig ist zu sagen, daß die von *HOFF* in seinem Fall als endotheloide *Monocyten* bezeichneten Zellen offenbar im gefärbten Präparat diesen Charakter zeigten. Bedauerlicherweise wird der Ausdruck „endotheloid“ im Schrifttum häufig angewandt, ohne daß im *nativen Präparat* der flache Endothelcharakter geprüft ist, was zur Erhellung der Zellfragen bei monocytären Leukämien dringend erwünscht wäre.

In dem von *HITTMAIR* und *E. v. HUEBER* (1928) beschriebenen Fall einer akuten Leukose von monocytär-leukämischem Charakter, besteht ein Polymorphismus der Blutzellformen, der im einzelnen nicht wiedergegeben werden kann. Man findet einfache runde Kerne selten, dagegen die von *HAMMERSCHLAG* beschriebenen Bandkernbildungen, und ferner Segmentierung und Pyknose wie bei Kernen der polymorphkernigen Neutrophilen. Die Azurgranulation des Protoplasmas zeigt alle Übergänge von feinsten Punktierung bis zu grober Körnung wie bei *Lymphocyten*. Die Autoren finden, daß die im histologischen Präparat basophilen Zellen im Blute die Basophilie vermissen lassen können, was auch in der beigegebenen farbigen Tafel zum Ausdruck gelangt. Es kommt also anscheinend in diesem Falle zur Ausbildung *systematypischer* Zellen, d. h. von Zellen, die in den normalen *Systemreihen* nicht vorkommen. Die Neutrophilen zeigten im geschilderten Falle Rechtsverschiebung nach *ARNETH*.

HITTMAIR nimmt an, daß die monocytären Blutzellen dem reticuloendothelialen blutbildungsreifen Gewebe entstammen, gibt aber nichtsdestoweniger seinem Zweifel über die Zweckmäßigkeit der Bezeichnung „Reticuloendotheliose“ Ausdruck.

Besonders interessante Aufschlüsse gibt uns der ausgezeichnet geschilderte und illustrierte Fall von *SWIRTSCHESKAJA* (1928). Es handelt sich um eine ausgesprochene Leukämie mit zuletzt 416000 Leukocyten bei 96,2% *Monocyten*. Aus den mikroskopischen Befunden von Milz, Knochenmark und Leber geht hervor, daß *Lymphknötchen fehlen*, dagegen eine umfangreiche bindegewebige Umwandlung und Verdickung des retikulären Stromas besteht. Bezüglich der Herkunft der monocytären Zellen wird angenommen, daß ein krankhafter Vorgang am Endothel der Milzvenensinus besteht mit Loslösung von der Wand und einer *nachfolgenden* Vermehrung dieser Zellen. Indessen ist eine Zellwucherung an der Sinuswand selbst nicht deutlich ausgeprägt.

SWIRTSCHESKAJA nimmt eine monocytäre Leukämie an, mit Hyperplasie des R.E.S., hauptsächlich des Endothels der Milzsinus, der reticuloendothelialen Zellen des Knochenmarkes und vielleicht auch des Endothels der Lebercapillaren.

Aus der Zellbeschreibung geht hervor, daß außer Monocyten auch Monoblasten auftraten, wahrscheinlich auch Mikromonoblasten, auf alle Fälle Zellen, die von Mikrolymphoblasten nicht zu unterscheiden waren. Die Betrachtung der farbigen Zelltafel ergibt, daß *viele Monocyten die eigenartige sternnetzige Felderung des Chromatins zeigten, die eigentlich in die lymphatische Richtung deutet*, und wahrscheinlich mit dazu beitrug, *die ursprüngliche Diagnose lymphatische Leukämie* zu stellen.

Die *Zellbeschreibung* ist wie folgt: Die weißen Blutkörperchen sind in der Mehrzahl große Zellen, um das 3—5fache die Erythrocyten an Größe übertreffend, von unregelmäßiger, manchmal polygonaler Form. Pseudopodien häufig. Kern groß, meist exzentrisch gelagert. Kernprotoplasmaverhältnis klein, d. h. die Protoplasma menge in den Zellen auffallend groß. Kern rund oder oval, selten gelappt, Umriss unregelmäßig, vielfach gezackt. Chromatin von ungleichmäßiger, „grobfädiger“ (KRJUKOW) lockerer Netzstruktur. Mehrzahl der Zellkerne mit 1—5 Kernkörperchen. Zelleib schwach basophil, manchmal grau getönt, von wabigem Bau. Protoplasma der größten Zellen fast farblos, dicht und matt. Gerade die Zellen mit einem solchen hyalinartigen Protoplasma durch Vielkantigkeit ausgezeichnet. Wenige Zellen schwach azurophil gekörnt, die den normalen Monocyten entsprechenden Zellen dagegen durch reichliche, staubförmige azurophile Körnung ausgezeichnet. Phagocytoseerscheinungen fehlen.

Weiter heißt es: Die oben erwähnten Zellen mit reichlichem matten Protoplasma nahmen an Zahl allmählich ab. Jede neue Untersuchung zeigte eine Zunahme der Zellen von kleinerem Kaliber (das 2—2 $\frac{1}{2}$ fache der Erythrocyten), von regelmäßiger runder Form, mit zartblassem wabigem Protoplasma und großem, oft nur von einem schmalen Plasmarand umgebenem Kern. Das Kernprotoplasma verhältnis war somit stark angewachsen. Dabei war die Kernstruktur im Vergleich zu derjenigen der ursprünglich die Mehrzahl bildenden Zellen unverändert geblieben. Es stellten sich Mitosen (Mutter- und Tochtersterne) ein, an Zahl zunehmend und Amitosefiguren. Ferner zeigten sich auch degenerative Kernveränderungen — undeutliche, verwischte Kernstruktur — und nicht selten phantastische Zellformen.

Nach ihrem Aussehen, nach Protoplasmastruktur, Kerngröße und Kernform waren viele der Zellen schwer von den noch kaum differenzierten Zellen der Myeloid- und Lymphoidreihe (Lymphocyten und Leukoblasten PAPPENHEIMS, Myeloblasten NAEGELIS, Lymphoblasten PAPPENHEIMS) zu unterscheiden. Nur im Bau des Kernchromatins näherten sie sich denjenigen Zellen, die im Blute des Kranken bei seiner Aufnahme überwogen hatten und als Monocyten angesprochen worden waren.

In dem morphologisch eingehend beschriebenen Fall von WYSCHEGORODZEWA (1929) bildeten die Hauptmasse der Blutleukocyten große einkernige Zellen von 20—30 μ mit blassem hellblauen oder graublauen Protoplasma mit unregelmäßigen Umrissen, das in der Mehrzahl der Zellen eine zarte azurophile Körnung aufwies.

Der Kern ist rund, oval, nierenförmig oder gelappt mit einem zarten Chromatinnetz und bisweilen 1—2 Nucleoli. In vielen Zellen sind die Kerne beinahe ebenso wie bei Neutrophilen segmentiert und ihre Lappen durch dünne Brücken verbunden. In einzelnen Zellen sieht man phagocytisierte Erythrocyten. Auf Oxydase reagierten sie negativ. Das phagocytierende Vermögen hinsichtlich des Staphylococcus war schwach ausgeprägt: Es *phagocytisierten* von ihnen nur 10%, wobei es in der Mehrzahl *polymorphkernige Monocyten* waren.

Im *Knochenmark* bildeten die Hauptmenge einkernige Zellen von demselben Typus wie im Blute.

Der als leukämische Reticuloendotheliose bezeichnete Fall eines 34jährigen Mannes von BOCK und WIEDE (1930) lief in 22 Tagen tödlich aus. Der Krankheitsverlauf war der einer akuten Leukämie und wurde zunächst als Monocytenangina gedeutet. Die höchst beobachtete Blutleukocytenzahl war 46000, von denen kurz vor dem Tode 85% als monocytär und 14,8% als lymphocytär angesprochen wurden.

Während ursprünglich die Blutmonocyten in ihrer Form typisch waren, fanden sich weiterhin neben den runden Zellformen jetzt vieleckige, zum Teil mit pseudopodienähnlichen Ausläufern versehene Zellen, die Netzstruktur und Azurgranulation im Plasma ebenfalls erkennen ließen, nur eine stärkere Basophilie aufwiesen. Es fanden sich also Zellen mit länglich ausgezogenem Plasmaleib, die dadurch den Endothelzellen glichen, außerdem häufig vieleckige Zellen mit zum Teil weit auslaufenden Protoplasmafortsätzen. Die Kernstruktur ließ ein fein- bis grobmaschiges Basichromatinnetz erkennen und zeigte an den Knotenpunkten stärkere Verdichtungen. Andere Kerne boten das Bild von zerknittertem Seidenpapier, nur wenige die Lammfellzeichnung, die HITTMAIR erwähnt. In den Kernen der jugendlichen Zellen ließen sich Nucleolen nachweisen. Makrophagocytosen von Erythrocyten und Kernresten waren in mehreren Zellen nachweisbar. Oxydasereaktion negativ. Histologisch handelt es sich in den Organen um eine Reticuloendotheliose, wobei das Knochenmark zurücksteht, andererseits Beziehungen zum bindegewebigen Verband bestehen, wie sich aus der folgenden Notiz, S. 570, ergibt: „Die Kapseln der Lymphknoten und ganz besonders das lockere Gewebe des Hilus sind stark mit Histiocyten durchsetzt. Selten gleichen sie schon völlig den im Blut- oder Organaustrichen gefundenen Monocyten und ihren aus dem Zellverband sich loslösenden Vorstufen. Oft sieht man ihnen den Ursprung aus einem bindegewebigen Verband deutlich an Gestalt und Kernform an. Am häufigsten sind Zwischenformen zu Gewebsmonocyten.“

Einen weiteren interessanten Beitrag liefert der Amerikaner DAMESHEK (1930). In seinem *ersten* Fall eines 55jährigen Mannes mit einer Leukocytenhöchstzahl von 147400 fand er *zwei verschiedene Hauptformen von Monocyten*.

In der *ersten Form* handelt es sich um den gewöhnlichen Blutmonocyten in der Größe von 12—18 μ mit graublauem Cytoplasma mit zahllosen sehr feinen Azurgranulis. Der Kern war gewöhnlich bohnenförmig und aus einem feinen Netzwerk ohne Nucleolen. Anders sah die *zweite* vorherrschende Zellform des Blutbildes aus. Es war eine sehr große runde oder eckige Zelle von 20—50 μ Durchmesser. Das Cytoplasma war schwach basophil. Die Zellgrenzen waren undeutlich und irregulär und pseudopodienartig, Vorwölbungen des Protoplasmas häufig. Die Zellen enthielten viele Granula, welche größer und stärker gefärbt als bei gewöhnlichen Monocyten und beinahe immer um den Kern gruppiert waren, und kaum in der Peripherie der Zelle oder in den Pseudopodien gefunden wurden. Der Kern war violett, rund oder oval und schwammig. Nach allen Eigenschaften entsprach die Zelle dem *Hämohistioblasten* von FERRATA. Zwischenstufen zwischen diesen letzteren Zellen und den typischen Monocyten waren vorhanden. Oxydafärbung ergab ein schwach positives Resultat bei den gewöhnlichen Monocyten, während die anderen als unreife Monocyten oder Histiocyten bezeichneten Zellen oxydasenegativ waren. Die Supravitalfärbung zeigte eine außerordentliche amöboide Beweglichkeit der großen Zellen. Die gewöhnlichen Monocyten waren nicht so beweglich, zeigten aber die typische Zusammenballung der Neutralrotgranula in der Krümmung des Kernes.

Auch in einem *zweiten* Fall von DAMESHEK, in welchem der Prozentsatz der Monocyten bis zum Tage des Todes auf 86,8 stieg, fanden sich große Mengen der gleichen im vorigen Fall als Histiocyten beschriebenen Zellen. Hier waren gegen Ende der Krankheit die meisten Monocyten oxydasenegativ, obwohl bei der gewöhnlichen WRIGHTSchen Färbung zahlreiche Granula im Cytoplasma vorhanden waren. Auch im Knochenmark fanden sich die geschilderten Zellen sehr zahlreich. Bei Sternalpunktion erwiesen sich 76% der Zellen als oxydasenegativ. Die meisten dieser oxydasenegativen Zellen waren sehr groß, sie erwiesen sich mit der WRIGHTSchen Färbung als typische Hämohistioblasten von FERRATA mit einem charakteristischen schwammigen Kern und unregelmäßigem blaßblauen Cytoplasma.

Auf die Frage der Hämohistioblasten wird an anderer Stelle eingegangen.

LAWRENCE, JOSEY und YOUNG (1931) veröffentlichen 3 Fälle von Monocytenleukämie.

In allen drei Fällen gehören die vorherrschenden Zellen zur Reihe der Monocyten oder „Clasmatocyten“. Die Zellen sind bei Supravitalfärbung durch die (nach den Abbildungen nicht in Rosettenform angeordneten) *Neutralrotvakuolen* und ihre *auffallende Beweglichkeit* ausgezeichnet, die sich *bis zu spinnenartigen Ausläufern* steigert. Bezüglich der *Oxydase-reaktion* verhielten sich die Fälle verschieden. Während in Fall 1 die meisten der vorherrschenden Zellen oxydasenegativ waren, erwiesen sich die Monocyten der anderen beiden Fälle oxydasepositiv. Die Autoren nehmen an, daß die oxydasenegativen Zellen echte nichtphagocytierende Clasmatocyten waren, bekennen aber, daß diese Frage noch strittig ist. Alle drei Fälle zeigten vereinzelte Myelocyten im Blut, Fall 1 vorübergehend bis 13%.

SYDENSTRICKER und PHINIZY beschreiben (1932) den in 4 Monaten tödlich ausgelaufenen Fall der akuten Monocytenleukämie einer 47jährigen Frau, deren Krankheit mit Schwäche, Hauthämorrhagien, linksseitiger Ohrschwellung und einem Absceß über dem Steißbein begonnen hat.

Das Blut bot außer anämischen Zeichen das Bild der Monocytenleukämie. Die höchste, erreichte Leukocytenzahl betrug 168 000, die niedrigste 3500. Die letzte Differentialzählung ergab 3,9% Lymphocyten, 59,4% Monocyten, „unreife Zellen“ 28,9%, ganz vereinzelte Myelocyten, Myeloblasten, ferner GUMPRECHTSche Schollen.

Die vorherrschenden Zellen waren gewöhnliche Monocyten: Große Zellen von 12—20 μ Durchmesser mit reichlichem graublauem Protoplasma, feiner azurophiler Granulation und gelegentlichen Vakuolen. Die Kerne färbten sich rötlich (Ausnahmen siehe weiter unten) und zeigten ein ziemlich grobes Netzwerk mit ausgesprochener Verdichtung des Chromatins am Rande, und enthielten keine Nucleolen. Etwa $\frac{1}{3}$ dieser Zellen hatte runde oder ovale Kerne. Von diesen Zellen zeigten die meisten typische Form und Farbe. Ein kleiner Prozentsatz zeigte größere Kerne von mehr violetter Färbung mit feinerem Chromatinnetzwerk und gelegentlichen Nucleolen. Die übrigen $\frac{2}{3}$ der Monocyten hatten gelappte oder gebuchtete Kerne. Die als unreife Zellen klassifizierten Monocyten wurden für junge Formen gehalten. Es waren große Zellen von 15—40 μ , von unregelmäßiger Begrenzung und mit pseudopodienartigen Vorsprüngen. Das reichliche Protoplasma sah netzig aus, graublau und etwas stärker basophil. Die nicht häufige Azurgranulation war gewöhnlich in der Umgebung des Kernes angeordnet. Eine kleine Anzahl der runden und ovalen Zellen enthielten AUER-Körperchen. Die Kerne waren groß, violett, rund oder oval und häufig exzentrisch gelegen. Das Kernchromatin war außerordentlich fein, gab dem Kern ein homogenes Aussehen. Es bestand eine ausgesprochene, periphere Verdichtung des Chromatins und ziemlich regelmäßig waren 1—3 Nucleolen vorhanden. Peroxydasefärbungen zeigten, daß 67% der monocyitären Zellen oxydasenegativ und 33% positiv waren; die Granula waren spärlich und außerordentlich klein. Bei Supravitalfärbung nach SABIN verhielten sich die Monocyten typisch bezüglich der Neutralrotgranula und zeigten aktive Beweglichkeit auf dem erwärmten Objektträger.

In der letzten Lebenswoche nahmen die unreifen Monocyten erheblich zu, und einzelne Monocyten mit phagocytierten Erythrocyten wurden gesehen.

Über die unreifen Zellen (immature monocytes) sagen SYDENSTRICKER und PHINIZY folgendes aus:

Diese Zellen entsprachen in Größe, Struktur und Färbung den Hämo-histiocyten (Hämo-histioblasten?) von FERRATA und entsprechenden Formen in DAMESHERS Fällen. Eingeschlossen in die unreife Gruppe waren sehr große Zellen mit unregelmäßiger, unscharfer Begrenzung, blaß graublauem Protoplasma und sehr großen runden oder ovalen Kernen mit ausgesprochenen Chromatinbalken. Diese fanden sich *nicht im Vitalpräparat* und wurden als beschädigte unreife Monocyten angesehen.

Aus Gründen, die an anderer Stelle erörtert sind, muß es als wahrscheinlich gelten, daß die „unreifen Monocyten“ von SYDENSTRICKER und PHINIZY durch die *Technik* veränderte junge Monocyten sind, analog dem Parallelvorkommnis der FERRATA-Zellen bei myeloischer Leukämie.

In dem von SYDENSTRICKER und PHINIZY geschilderten Fall fand eine *Teilsektion* statt:

Es konnten eine Rippe untersucht werden, ferner Proben aus der Haut und der Milz. Das Rippenmark ergab Ersatz der normalen Struktur durch massenhafte große mononucleäre Zellen. Die Milzabstriche waren von den Knochenmarkabstrichen kaum zu unterscheiden. Die Hautschnitte zeigten mononucleäre Infiltrationen um Schweiß- und Talgdrüsen, ferner im perivascularären Bindegewebe.

OSGOOD und LYGHTE veröffentlichten 1932 zwei Fälle von Monocytenleukämie.

Im *ersten Fall* eines 18jährigen überarbeiteten Studenten bestanden zunächst Schmerzen im rechten Oberschenkel, dann im linken Bein ischiasartig. Im Anschluß an eine Tonsillektomie am 28. Februar setzte ein fieberhafter Krankheitszustand ein, der am 25. März tödlich endete. Anfangs bestand eine Leukopenie, die später einer Leukocytose von 15 500 wich, bei leichter Anämie. Die *morphologische Beschreibung* dieses Falles (von BUNTING) lautet, wie folgt: Subleukämie bei Gegenwart von abnormen Zellen äußerst primitiven Charakters, vielleicht primitiver Mesenchymzellen mit Neigung zu Bildung von Pseudoplättchen. Die im Ausstrich auffallende Zelle ist groß mit einem runden oder ovalen Kern mit dicht massierten Chromatinmassen und einem ausgesprochen großen Nucleolus. Das Protoplasma ist in der Peripherie hell mit mehr granulierter Beschaffenheit um den Kern herum. Einige Zellen haben im Protoplasma wenig azurophile Granula. Die Masse der Zellen sind $32 \times 27 \mu$ (aber auch kleiner entsprechend normalen Monocyten), mit einem Kern von 15μ , sie sind also breitleibig.

In Mikrophotographien werden sie als endotheliale Zellen bezeichnet. *Pathologisch-anatomisch* fanden sich diese Zellen in Lymphdrüsen, Knochenmark, epikardialem Fett, Lunge, Milz, Leber (Anfüllung der Sinusoide mit atypischen mononucleären Zellen), Fettgewebe der Nieren. In der Leber sind die KUPFFERSCHEN Zellen hypertrophisch und in Phagocytose begriffen.

Im *zweiten Fall* einer 34jährigen Frau führte die Krankheit in 5 Monaten zum Tode. Im Beginn waren Armschmerzen. Vorübergehend bestand Leukopenie bis 1300, zum Schluß waren es 20 600 Leukocyten, während Erythrocyten und Plättchen ständig heruntergingen.

Nach BUNTING enthielten die Blutpräparate dieselben großen atypischen Zellen wie in Fall 1. Auch hier wurde das Blutbild von den lymphoiden Zellen beherrscht, während die Granulocyten ganz zurücktraten.

Pathologisch-anatomisch entspricht die Beschreibung in der Hauptsache dem Fall 1. „Von den großen Zellen in den Lymphdrüsen gleichen einige den primitiven Zellen der lymphatischen Reihe, während andere ausgesprochen endothelialen Charakter zeigen.“ Im Knochenmark fanden sich perivascularäre Anhäufungen primitiver Zellen. Nur der Befund in der Niere deutete mehr auf myeloische Metaplasie.

Die besondere Eigenart der Beziehungen der Monocytenleukämie zur äußeren Haut beleuchtet eine Arbeit von BYKOWA (1933).

Im *ersten Falle* eines 24 Jahre alten Schlossers fanden sich bei starker Unterernährung tumorartige in der Haut des ganzen Körpers zerstreut liegende hirse- bis walnußgroße derbe und schmerzlose Wucherungen. Im *Blute* fanden sich auf der Höhe der Krankheit bei Zeichen schwerer Anämie und thrombopenischer hämorrhagischer Diathese 10 000 Leukocyten, davon 12% Lymphocyten und 77,5% monocytenähnliche Zellen. Zu den monocytenähnlichen Zellen gehören nach der Textausführung umfangreiche Zellen mit einem runden ovalen oder bohnenförmigen Kern, feinmaschiger Struktur, meistens mit festonartigen Konturen, teilweise mit Nucleolen. Das Protoplasma ist von blaßgrauer bis dunkelgrauer Farbe, breitleibig, gelegentlich fortsatzartig ausgedehnt und mit azurophiler staubartiger Körnelung versehen. „Außer diesen Zellen wurden auch solche *Formen angetroffen, die an der Grenze zwischen Monocyten und Lymphocyten stehen, sowie auch kleine lymphocytenähnliche Zellen mit langen Fortsätzen* (Mikrohistiocyten).“ Die Supravitalfärbung hatte das für Monocyten typische Ergebnis.

Die *Knochenmarkspunktion* ergab Fetttropfen und vereinzelte den im Blute prävalierenden Formen ähnliche umfangreiche Zellen. Die bioptische Untersuchung eines Hautknötchens zeigte eine Wucherung von großen, einen hellen umfangreichen runden oder ovalen Kern enthaltenden Zellen mit langen Fortsätzen, durch welche sie miteinander verflochten waren. Stellenweise ließen sich Übergangsformen von den kleinen Fortsatzzellen mit ovalem Kern zu den oben beschriebenen Formen beobachten. Die Wucherung war hauptsächlich um die Talg- und Schweißdrüsen und Haarscheiden gelagert.

Im *zweiten Falle* ebenfalls eines 24 Jahre alten Schlossers mit tödlichem Ausgang bestand eine Hyperplasie der Lymphknoten, eine Leukopenie von 4600 mit 84% monocytenähnlichen Zellen im Blut. Die mikroskopische Untersuchung der blutbereitenden Organe ließ eine starke, ohne Beteiligung des Endothels vor sich gehende und von Atrophie des Parenchyms begleitete Wucherung der Reticulumzellen feststellen. Bei den Lymphknoten war deren Struktur völlig zerstört. Im Knochenmark waren außer den Reticulumzellen noch Zellen vom Typus der Stammzellen in reichlicher Anzahl vorhanden. БУКОВА bezeichnet beide subleukämisch verlaufende Fälle als Leukosen reticuloendothelialen Ursprungs.

DUBINSKAJA und BALTASCHUK beschreiben (1933) den tödlich ausgelaufenen Fall einer 53jährigen weiblichen Person mit einer Höchstleukocytenzahl von 89000.

Von diesen waren 70—73% große einkernige Zellen von 3—4fachem Durchmesser der Normocyten, mit einem bläulichen oder graublauen Protoplasma und feiner azurophiler Granulation. Der Kern ist rund, meist oval, oft mit Eindellungen, gebuchtet oder stärker gelappt. Die Mehrzahl der beschriebenen Zellen entspricht einem gewissen morphologischen Typus der Monocyten, aber daneben sind Zellen myeloischer Natur vorhanden, Myeloblasten, Myelocyten, Metamyelocyten, Stabkernige. Neben den typischen Myeloblasten und ausgeprägten Monocyten gibt es hier viele atypische einkernige Zellen verschiedener Form, große, platte, ovale oder polygonale mit Nucleolen im Kern, mit stark blauem, basophilem, oft vacuolisiertem, schmalem Protoplasma. Jede von ihnen gleicht einem atypischen Monocyten, der aber auch zur selben Zeit, nach seinem morphologischen Typus sich dem Myeloblasten nähert.

Die Peroxydasereaktion ist negativ oder kaum sichtbar.

Die Autoren vermuten *eine Differenzierung der Zellen des hämatopoetischen Gewebes, die zweigleisig vor sich geht, in der Richtung der Myeloblasten, wie auch zu den Monocyten*. Sie betrachten die Monocyten als Keime des reticuloendothelialen Systems und die Leukämie als eine solche *sui generis*, eine seltene Reaktion des reticuloendothelialen Systems auf eine besondere Infektion.

Eine Sektion des beschriebenen Falles fand nicht statt.

Bei FOORD, PARSONS und BUTT (1933) lautet die allgemeine Beschreibung der *monocytären Zellen*:

Ihre Zahl beträgt etwa 50—75% oder mehr der weißen Zellen. Es handelt sich meist nicht um reife Monocyten, sondern meistens um deren Vorstufen, eingeschlossen die unreifste Zelle (Histioeyt). Die Zellen sind größer als normale Blutzellen, zeigen ausgesprochene Motilität in feuchten Präparaten und nehmen Supravitalfarben an. In Präparaten nach WRIGHT oder GIEMSA finden sich als Ausdruck der Motilität Pseudopodien und eckige Auszackungen. Das Cytoplasma entspricht demjenigen eines reifen Monocyten. Es ist blaugrau und von mattem Aussehen (ground-glass) mit typischen feinen monocytären Granulis, welche in den jüngsten Zellen zuerst um den Kern herum zu sehen sind. Der Kern ist groß, oval, eingebuchtet, bohnenförmig oder sogar gelappt. Das Chromatin ist in einem sehr feinen schwammartigen Maschenwerk angeordnet, welches in reiferen Zellen gröber und strähniger wird. Phagocyten, die Erythrocyten oder Teile solcher enthalten, sind von einigen Autoren wiedergegeben, insbesondere von CLOUGH. Fast alle Autoren geben an, daß die unreifen Zellen oxydasenegativ sind, während FARLEY und LAWRENCE und seine Mitarbeiter sie positiv fanden.

Im Fall I fügen sie der Beschreibung hinzu, daß nur selten sehr junge Zellen ohne Granula gefunden wurden und daß in diesen teilweise Nucleolen vorhanden waren. Mitosen gab es nur vereinzelt.

Selten fand man Zellen, die wie Myeloblasten und Leukoblasten aussahen, und es war unmöglich, Übergänge von diesen zu den Monocyten der Beschreibung zu konstruieren. Bei den wenigen Leukoblasten waren die Granula größer und dunkler als bei den Monocyten.

Im *zweiten Falle* ist die Beschreibung der Monocyten analog. Beide Fälle werden als typische Beispiele von akuter Reticuloendotheliose angesehen.

Die wiedergegebenen histologischen Bilder vom Fall I zeigen in der Milz Überwucherung der Struktur durch retikuläre Überwucherung, desgleichen in einem Lymphknoten, ferner

retikuläre periportale Hyperplasie in der Leber, und im Thymus auffallende Wucherung retikulärer Zellen, ähnlich den leukämischen Zellen der Blutcapillaren.

GITTINS und HAWSKLEY schildern (1933) den tödlich ausgelaufenen Krankheitsfall eines 1jährigen Mädchens, dessen Diagnose nach erfolgter Obduktion lautete:

Ovarialendotheliom, Reticuloendotheliomatose und Monocytenleukämie von histiocystärem Typus.

Hämatologisch bestand auf der Höhe der Krankheit zwei Tage vor dem Tode eine schwere Anämie und eine Vermehrung der Leukocyten auf 24500. Es wurden gezählt *Lymphocyten* 73%, davon große 13,7% und kleine 59,3%, *Monocyten* 20%, *Türksche und Plasmazellen* 2,9%. Bezüglich der Monocyten wird angegeben, daß außer typischen Monocyten Prämonocyten mit Nucleolen vorhanden waren, ferner Monocyten mit scharfgebuchtetem Kern. Die Autoren erblicken in dem geschilderten Fall ein Beispiel einer Kombination örtlicher mesenchymaler Neoplasie und Leukämie.

Es muß nun zu der Frage des sehr eigenartigen Blutbildes Stellung genommen werden. Wenn der Fall auch den malignen Verlauf der Leukämie nahm, so erinnert er in seinem Blutbilde stark an das der lymphoidzelligen Angina, bei welcher das Vorkommen von Lymphocyten mit Monocyten in durchaus wechselndem Verhältnis zueinander, gewissermaßen vikariierend, beobachtet wird.

Der Leukämiefall von GITTINS und HAWSKLEY ist als Sonderfall gekennzeichnet durch die starke Lymphocytose, neben der eigenartigen Monocytose (Prämonocyten!) im Blut. Demgegenüber zeigt das *histologische* Organbild den Zustand der Reticuloendotheliose. Hieran knüpfen GITTINS und HAWSKLEY nun über die Entstehung der Lymphocyten bemerkenswerte Betrachtungen, in welchen sie *außer der normalen Entstehung der Lymphocyten auf dem Umwege über Lymphoblasten auch eine Entstehung „direct in tissues“ für möglich halten*. Diese Frage gelangt weiter unten zur Erörterung.

FORKNER berichtet (1934) über acht akute Leukämien, von denen sechs akute Monocytenleukämien sind.

FORKNER faßt seine Erfahrungen über die *charakteristischen Blutzelltypen bei Monocytenleukämien* folgendermaßen zusammen:

Mit Oxydasereaktion sind entweder alle Monocyten positiv oder negativ oder teils positiv teils negativ. Die positiven Zellen zeigen relativ wenige feine Granula.

Die vorherrschenden Zellen sind Monoblasten und Prämonocyten. Die Kerne sind gewöhnlich ausgezogen und gefaltet, tief gebuchtet oder in anderer Weise unregelmäßig in ihrer Oberfläche. Nucleolen sind wenig vorhanden. Das Cytoplasma ist ziemlich breit-leibig, gewöhnlich nicht tief basophil und nicht hyalin, sondern schwach basophil und milchglasartig. AUERSche Körperchen können in vereinzelter Zellen vorhanden sein. Reife Monocyten sind in beträchtlicher und wechselnder Zahl zu finden. Myelocyten „C“ und Metamyelocyten beobachtet man oft in geringer Zahl.

In einem Falle von GLEDHILL (1935), der als monocytäre (histiocytäre) Leukämie bezeichnet ist, *mit positiver WaR.* mit Ausgang in Besserung, dessen definitives Schicksal nicht zu ermitteln war, betrug die höchste Gesamtleukocytenzahl 227000, während später Leukopenie bis 2500 beobachtet wurde.

Bei den im Vordergrund stehenden als Monocyten bezeichneten Zellen war nur ein Teil morphologisch typisch. Die weitaus in der Mehrzahl vorhandenen Formen waren erheblich größer, bis zu 43 μ . Das Cytoplasma war hell rötlichblau, von mattem Aussehen mit pseudopodienartigen oder bandförmigen Ausweitungen. Vakuolisierung des Cytoplasmas war häufig, und in der Regel fand sich eine feine um den Kern angeordnete azurophile Granulation. Die ovalen, nierenförmigen oder etwas gelappten Kerne zeigten bei blasser Färbung ein feinreticuliertes Chromatinnetzwerk. Nucleolen waren keine vorhanden, dagegen enthielten viele Zellen erythrocytäre Inklusionen. Die Oxydasereaktion

fiel negativ oder sehr schwach positiv aus. Supravitalfärbungen ergaben das für Monocyten charakteristische Verhalten.

Ein Fall von Monocytenleukämie von WHITBY und CHRISTIE (1935) einer 44jährigen Frau, der in etwa einem Jahr tödlich auslief, wies zum Schluß eine Leukocytenzahl von 320000 auf. Die Krankheit verlief in drei Attacken. Die Remissionen zeigten normale Leukocytenzahlen mit hochgradiger Lymphocytose bis 66%.

Auf der Höhe der Krankheit entsprachen die Monocyten den normalen Formen mit Durchmessern von 12—15 μ und hufeisenförmigem Kern. In akuterer Phasen hatten die Kerne 3 oder 4 Teile. Die Monoblasten von einer Größe von 15—20 μ mit graublauem Cytoplasma, rundem, ovalem oder nierenförmigem Kern ohne Nucleolen zeigten häufig pseudopodienartige Vorsprünge des Protoplasmas. Gegen das Ende hin traten reichlich unzweifelhafte Myeloblasten auf, aber zahlreiche unreife Zellen, die sich im Blute fanden, waren nur als unreife Monocyten zu deuten.

Die *histologische* Beurteilung post mortem wies auf myeloische und monocytäre Wucherungen hin, ergab dagegen keinen Beweis für „Proliferation der Reticulumzellen der Milz oder von Desquamation neugebildeter Histiocyten in das Blut“.

In einer besonderen Erklärung¹ stellen WHITBY und CHRISTIE sich auf den Standpunkt, daß sie nicht einen Promonocyten vom Myeloblasten ableiten, sondern *Myeloblasten*, *Lymphoblasten* und *Monoblasten* in eine Reihe stellen und von einer „*primitiven weißen Zelle*“ ableiten, wobei sie sich besonders auf die Ergebnisse der Supravitalfärbungen stützen.

MERCER beschreibt (1935) den Fall eines 39jährigen Russen mit Monocytenleukämie, der etwa nach einem Monat tödlich auslief. Der Krankheitsverlauf war durch das Auftreten von *Hautknoten* charakteristisch. Die höchste Leukocytenzahl betrug 40000 bei folgender Differentialzählung: Neutrophile 40%, Myelocyten 2%, Monoblasten 7% und Monocyten 41%.

Die vorherrschenden Zellen waren größer als die Neutrophilen und maßen 14—18 μ . Das Protoplasma war gewöhnlich blaßgraublau mit feinen azurophilen Granulis. Die Kerne waren rund, oval oder gekerbt oder hufeisenförmig. Oft erschienen sie gefältelt und häufig gelappt. Das Chromatin präsentierte sich in einigen Fällen als feines, schwammähnliches Netzwerk, während es in anderen Fällen gröber und mehr „fädig“ erschien. Auer-Körperchen waren in einigen Zellen am Anfang zu sehen, verschwanden aber später. Bei der Supravitalfärbung mit Janusgrün und Neutralrot zeigte sich, daß die Zellen viele Mitochondrien enthielten, d. h. staubförmige Granula, welche sich mit Janusgrün färben. Einige Zellen wiesen Neutralrotvakuolen auf, aber nicht in Rosettenform. Die Monocyten zeigten häufig Pseudopodienbildung und hohe aktive Beweglichkeit.

Die *biopsische Untersuchung eines Hautknotens* zeigte Infiltration der tieferen Schichten des Coriums mit zahlreichen mononucleären Zellen. Hervorzuheben ist die Bemerkung, daß einige der Zellen außer Erythrocyten auch Lymphocyten phagocytiert hatten. Weiterhin ist interessant die Bemerkung, daß Zellen mit bläschenförmigen ovalen Kernen gefunden wurden mit rötlichen Nucleolen, die auf Fibroblasten deuteten.

Ähnlich gelegen ist der *Fall 2* einer 47jährigen Frau von Monocytenleukämie, der etwa in einem $\frac{1}{4}$ Jahr tödlich auslief. Auch hier war eine ausgedehnte Beteiligung der Haut mit maculopapulösen Eruptionen bemerkenswert. Im Blute ergab sich eine höchste beobachtete Leukocytenzahl von 210000 mit gleichzeitig 97,5% Monocyten.

Morphologisch verhielten sich die Monocyten wie im ersten Falle von MERCER. Die Mehrzahl der Fälle reagierte auf Oxydase positiv. Bei der *biopsischen Untersuchung* dieser Hautpapeln enthielten die oberflächlichen Schichten des Coriums eine diffuse Vermehrung von Zellelementen, von denen ein Teil ausgesprochene Bindegewebszellen waren. Die

¹ Lancet 1935, 233.

hauptsächlichsten Ansammlungen von mononucleären Zellen fanden sich um die Blutgefäße in der Gegend der Nervenfasern und um die Drüsen. Die monocytären Zellen zeigten viele Mitosen. Eine Anzahl der monocytären Zellen zeigte phagocytierte Zellen, offensichtlich Lymphocyten.

In 8 Fällen, die von KLUMPP und EVANS (1936) mitgeteilt sind, betonen die Verfasser, daß sie in vielen *Monoblasten* einen oder mehrere *Nucleolen* sahen, ferner daß *peroxydasepositive Granula* in wechselnd zahlreichen *Monocyten* nachzuweisen waren.

In *Fall 1* eines 65jährigen Negers stieg die Blutleukocytenzahl bis 179000, wobei die monocytären Formen 89—96% ausmachten. Hier waren 95% der weißen Elemente oxydasepositiv. Die meisten Zellen hatten einen Durchmesser von 10—15 μ . Die Kerne waren rund oder oval oder gekerbt, in wenigen Exemplaren unregelmäßig gestaltet. Das Chromatinnetzwerk entsprach dem monocytären, zuweilen fanden sich *Nucleolen*. Das Cytoplasma war meist schmal, weniger häufig breit, von blaßblauer Farbe, milchglasartig mit *Vakuolen* in einigen Zellen. Die meisten Zellen waren ungranuliert, nur wenige enthielten violette *Granula*. Die Begrenzung der Zellen war oft ausgezackt oder pseudopodienartig. Im Supravitalpräparat waren die Zellen beweglich, und die Kerne zeigten wechselndere Gestalt als in fixierten Ausstrichpräparaten. Fast alle Leukocyten enthielten *Neutralrotgranula*, angeordnet in Schwärmen oder bei weniger bewegten Zellen in Rosetten. Peripher von den *Neutralrotgranulis* waren *Mitochondrien* in wechselnder Zahl durch das Cytoplasma verstreut.

Die *phagocytäre Tätigkeit* der weißen Elemente wurde mit *Trypanblau* studiert. In vitro nahmen 75% der Leukocyten die Farbe auf. Weiterhin wurden dem Kranken 30 ccm einer 5%igen *Trypanblaulösung* intravenös injiziert. Blutproben wurden nach 5, 10 und 20 Minuten entnommen. Es fanden sich in der ersten Probe nur wenig Zellen mit *Trypanblaugranulis*, dagegen in den folgenden Proben 50 bzw. 94%.

Bei der *Autopsie* entsprachen die histologischen Befunde den Erwartungen bei akuter Leukämie.

In *Fall 2* einer 23jährigen Assistentin betrug die Blutleukocytenzahl 46250, hiervon waren 31% *Monocyten* und 62% unreife Formen, vermutlich *Monoblasten*. Als *Clasmatoocyten* (Sabin) bezeichnete Zellen waren 1—14% in der Gesamtleukocytenzahl. Die Zellen hatten 18—30 μ im Durchmesser. Die Kerne waren nierenförmig oder hufeisenförmig. In fixierten Ausstrichen waren die wenig zahlreichen *Granula* um den Kern bzw. im Hof des Kerns gelagert. Bei Supravitalfärbung waren in den *Clasmatoocyten* die *Neutralrotgranula* unregelmäßiger verteilt und ihre Farbnuancen waren wechselnder als bei den *Monocyten*, während *Janusgrünkörnchen* fehlten.

Dagegen entsprachen bei den typischen *Monocyten* die Supravitalfärbungsergebnisse denjenigen der früheren Fälle.

In *Fall 3* eines 12jährigen Schuljungen betrug die höchste Blutleukocytenzahl 78800, bei einem Höchstbestand von monocytären Elementen von 86%. Die monocytären Elemente erstreckten sich von reifen Zellen mit hufeisenförmigen Kernen bis zu *Monoblasten* mit einen oder mehreren *Nucleolen*.

Fall 4 betrifft einen 56jährigen Farmer, dessen Leukocytenzahlen in 9 Tagen von 8800 auf 328000 stiegen. Die Zellen der *Monocytenreihe* waren groß und hatten reichliches hellblaues Protoplasma. Die älteren Exemplare wiesen feine azurophile *Granula* auf und zuweilen *Vakuolen*. Die Zellkerne waren leptochromatisch, rund, nierenförmig oder gelappt. Der Gehalt an *Monoblasten* stieg rasch an und viele derselben zeigten *Nucleolen*.

In *Fall 5* einer 60jährigen Frau wurde die Krankheit auf einen Fall auf den Kopf mit Bewußtseinsverlust von 6 Monaten zurückgeführt.

Bei schwerer Anämie betrug die Blutleukocytenzahl 203000 bei 2% *Neutrophilen*, 32% *Lymphocyten*, 53% monocytären Elementen, 2% *Eosinophilen*, 1% *Clasmatoocyten* und 10% undifferenzierten Zellen.

Die monocytären Elemente bestanden aus *Monocyten* und *Monoblasten* mit breitem matt graublauem Protoplasma. In den unreifen Zellen fanden sich gelegentlich *AUER-Stäbchen*.

Knochenmarkuntersuchungen bestätigten die Diagnose *Monocytenleukämie*. Im Wirbelknochenmark fanden sich zahlreiche lymphocytenähnliche Zellen, jedoch mit einem weniger dichten Kernnetzwerk und in mancher Beziehung ähnlich *Reticulumzellen*.

Fall 6 betrifft einen 16jährigen Jungen, dessen Leukocytenzahlen in 5 Wochen von 2600 auf 78600 stiegen, bei zuletzt 6% Neutrophilen, 38% Lymphocyten und 56% monocytären Elementen. Bei letzteren lagen *praktisch ausschließlich typische reife Monocyten* vor. Die einmal notierte Untersuchung auf *Peroxydase* ergab 98% *negative* und 2% positive Zellen.

In *Fall 7* einer 62jährigen Italienerin betrug die höchste Leukocytenzahl 25600. Bemerkenswert ist in diesem Fall die Anwesenheit zahlreicher *Clasmatocyten*, meistens von großem Kaliber bei einem Zelldurchmesser von 20—30 μ . Die Zellbegrenzung war unregelmäßig, zackig oder pseudopodienartig. Bei LEISHMAN-Färbung war das Cytoplasma blaßblau, enthielt Vakuolen, aber nur sehr wenig Granula. Der Kern wies 2—20 Lappen auf, welche durch feine Fäden miteinander verbunden waren und eine weintraubenartige Gruppierung zeigten. Das Chromatin war unregelmäßig dichtfleckig massiert. Bei *Supravitalbeobachtung* waren die Clasmatoocyten beweglich, hatten Neutralrotgranula von wechselnden Größen und Farbnuancen und sehr wenig Janusgrüngranula. Bei Zusatz von Trypanblau *in vitro* nahmen die Clasmatoocyten die Farbe reichlich, den Neutralrotgranulis entsprechend auf. Bei *Peroxydasefärbung* waren viele Clasmatoocyten und Monocyten positiv.

Zum Schluß finden sich neben Clasmatoocyten und Monoblasten noch 26% Myelocyten im Blut. Keine Obduktion.

Fall 8 einer 74jährigen Witwe wies als höchste Blutleukocytenzahl 120000 auf, bei 5% Neutrophilen, 10% Lymphocyten und 85% Monocyten. Es handelte sich um *reife Monocyten*, keine Monoblasten mit Nucleolen. Bei Supravitalfärbung wurde *Phagocytose* eines Erythrocyten durch einen Monocyten beobachtet.

Bezüglich der Ansichten über die Differenzierung von Clasmatoocyten (identisch mit histiocytären Monocyten) und Blutmonocyten sei ein englisches Lehrbuch zitiert.

Die Angaben von WHITBY und BRITTON (1935) über die Clasmatoocyten sind unter Bezugnahme auf WISEMAN folgende:

Die Clasmatoocyten stammen von Endothelzellen, während die Monocyten sich von Reticulumzellen ableiten. Bei Vitalfärbung mit Trypanblau nehmen die Clasmatoocyten Trypanblau auf, die Monocyten nicht. Bei Neutralrotfärbung zeigen die Monocyten eine Rosette von feinen hellrot gefärbten Vakuolen, während bei Clasmatoocyten die Vakuolen zerstreut und wechselnd in Größe und Farbe sind. Monocyten können sich in Clasmatoocyten umwandeln. Beide Formen sind nahe verwandt.

Eine neuere Richtung versucht in der Frage der Monocytenleukämie einen *Typus Naegeli* von einem *Typus Schilling* zu unterscheiden. Auf Grund morphologischer Betrachtungen ist der *Typus Naegeli* eine Variante der myeloischen Leukämie mit Vorherrschen von Monocyten, der *Typus Schilling* eine leukämische Reticuloendotheliose, bei welcher die Monocyten von retikulären Zellen abzuleiten sind.

MONTGOMERY und WATKINS machen 1937 in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, daß für beide genannten Leukämietypen eine *primäre autochthone Entstehung in der Haut* vorkommt. Beiläufig erwähnen beide die Möglichkeit, daß sowohl von reticuloendothelialen Zellen wie von Monocyten aus Lymphocyten entstehen können. Die Autoren berichten über 5 Monocytenleukämiefälle, 2 *Typus Naegeli* und 3 *Typus Schilling*, bei denen 2- oder 3mal eine primäre autochthone Hautlokalisation vorlag, und zwar 1- oder 2mal beim *Typus Schilling* und 1mal beim *Typus Naegeli*.

In einer farbigen Tafel werden die *zwei Entwicklungsreihen der Monocyten bei den Typen Naegeli und Schilling* nebeneinandergestellt:

Beim *Typus Naegeli* steht an der Spitze ein Lymphoidocyt (PAPPENHEIM), die indifferente Stammzelle mit rundem oder ovoidem Kern, der siebartig leptochromatisch ist, und mehrere helle Nucleolen enthält, also die Stammzelle, deren Existenz als *Vorstufe* außer für Monocyten, früher für Leukoblasten (Myeloblasten), und ferner für lymphocytäre

unreife Stammzellen in Anspruch genommen ist. Von diesem Lymphoidocyten werden tief gekerbte und gelappte Monocyten abgeleitet, welche die sonstigen Charakteristika dieser Zellart zeigen.

Beim Typus Schilling steht an der Spitze eine Reticulumzelle (reticular cell): Diese ist etwa von Monocytengröße, mit breiten Protoplasmasaum, dessen Rand gezackt erscheint, so daß ein endotheloïdes Aussehen zustande kommt. Der etwas exzentrisch liegende ovoiden Kern ist etwas dichter strukturiert, und enthält neben der Mitte eine nucleolenartige Verdichtung. Die von dieser Zelle abgeleiteten Monocyten sind in den Kernen tief gefurcht oder mit oberflächlichen Rinnen versehen und teilweise gebuchtet.

Von besonderem Interesse ist der von MONTGOMERY und WATKINS geschilderte Fall 4 einer 29jährigen weiblichen Person mit exfoliativer Dermatitis.

Hier wurde anfangs die Diagnose *lymphatische Leukämie* gestellt. Später bestand das Bild einer SCHILLINGSchen *Monocytenleukämie*. Zuletzt sah man das Bild einer *chronischen lymphatischen Leukämie*, jedoch noch untermischt mit zahlreichen Zellen vom Charakter der SCHILLINGSchen *Monocytenleukämie*.

Kritisch ist zu bemerken, daß in den von MONTGOMERY und WATKINS illustrierten zwei Zellreihen, die für den Typus *Schilling* aufgestellte Genealogie offenbar mehr histologisch als hämatologisch gedacht ist: Die obenstehende endotheloïde Zelle mag genetisch an der Spitze stehen, auch im Blute erscheinen, aber wahrscheinlicher ist es, daß die typischen Monocytenformen über Zwischenformen von Stammzellcharakter ihren Weg nehmen.

Die Anerkennung von zwei grundsätzlich verschiedenen Monocytenleukämieformen muß daher Gegenstand weiterer Erörterung bleiben.

Diskussion. Eine zusammenfassende Erörterung der Monocytenfrage im Rahmen der Monocytenleukämie kann sich nicht auf die Morphologie des kreisenden Blutes beschränken, sondern muß auch den Zusammenhang mit der pathologischen Histologie anstreben. Wir finden im Blute außer reifen Monocyten, deren Vorstufe die *Prämonocyten* und schließlich die *Monoblasten* als Stammzellen dieser Reihe, welche auf gleiche Stufe mit den Stammzellen der lymphatischen und myeloischen Reihe gesetzt werden, den Lymphoblasten und den Myeloblasten (Lymphoidocyten PAPPENHEIMs). Dem Vorherrschen der monocytären Elemente im Blut entsprechen Zellwucherungen der Organe, von denen in erster Linie Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen und Haut zu nennen sind. Als ihre Proliferationsbasis figuriert der reticuloendotheliale Apparat. Es muß aber betont werden, daß neben den Wucherungen, die in Monocytome oder Monoblastome auslaufen, auch solche fibröser Art bestehen. Der allgemeinen Anordnung nach schließen sich die *monocytär-leukämischen Wucherungen in Leber, Knochenmark und Milz der Anordnung des reticuloendothelialen Systems an*. In der äußeren Haut ist dies weniger deutlich erkennbar. Man findet hier die spezifischen Zellinfiltrationen nicht nur um die Gefäße, sondern auch um Drüsen und Haarbälge. Es ist möglich, daß auch hier die spezifische Zellwucherung von den Elementen des erweiterten reticuloendothelialen Apparates ausgeht: Begleitzellen der Gefäße, sog. ruhenden Wanderzellen, Clasmatoocyten usw. Zum Teil aber rechnen die Autoren mit der Möglichkeit, daß auch Fibroblasten beteiligt sind, also *das Mesenchym allgemein*. MERCER (1935) beobachtete beispielsweise in Hautwucherungen Zellen mit teilweise fibroblastenähnlichen Kernen. Bei dieser Erörterung greift man auf die Ansichten v. MÖLLENDORFFs, SIEGMUNDs u. a. zurück, welche bei Gewebsreizung die Umwandlung von Fibrocyten in anschwellende Histiocyten und weiterhin in Makrophagen beschrieben.

Aus diesem Grunde findet man in der Literatur als Proliferationsbasis der monocytären Elemente neben dem reticuloendothelialen Apparat die Mesenchymzelle als allgemeineren Begriff angegeben.

Es sei nun zu einigen *morphologischen Eigentümlichkeiten* der monocytär-leukämischen Zellen Stellung genommen. Eine Anzahl von Autoren hat AUER-Stäbchen in Monocyten gesehen (FORTNER, SYDENSTRICKER und PHINIZY, KLUMPP und EVANS, MERCER). Die AUER-Körper kommen ferner vor bei akuter Myeloblastenleukämie. Sie sind von DOWNEY und STASNEY auch bei „infektiöser Mononucleose“ beobachtet. Abweichend von diesen Autoren hält ARNETH in allen von ihm beobachteten Fällen AUER-stäbchenhaltige Zellen für Lymphocyten. Nach der neueren Dissertation von LELL deutet das Auftreten von AUER-Körpern auf tiefgehende Erkrankung des hämatopoetischen Systems, am häufigsten akut verlaufende Leukämien. Die AUER-Körper liegen intracellulär im Protoplasma entweder singulär oder auch seltener zu zwei oder mehreren. Man findet sie auch in ungefärbten Präparaten. Sie sind also substantiell präformiert. Um Mikroorganismen handelt es sich offenbar nicht, andererseits scheinen sie färberisch mit den azurophilen Granulis nicht identisch zu sein.

Ein weiterer Punkt betrifft die Ergebnisse der *Supravitalfärbung*. Mit Hilfe dieser wird die Unterscheidung der Monocyten von Myeloblasten erleichtert. Bei der Supravitalfärbung mit Neutralrot und Janusgrün finden sich außer blau gefärbten Mitochondrien ziegelrote Neutralrotgranula, die im Ruhezustand der Zellen rosettenförmig in der Kernbucht angeordnet erscheinen, während sie bei Bewegung der Zellen mehr diffus verteilt sind. Es kommen aber auch Fälle von Monocytenleukämie vor, in denen die Neutralrotgranula der Monocyten spärlich sind, und deren Trennung von lymphocytären Elementen auch auf diesem Weg schwierig wird. Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei der lymphocytären Angina, deren Morphologie von LORENZ geschildert ist.

Zur Unterscheidung der Monocyten von den Elementen der anderen Zellstränge ist sehr viel die *Peroxydasereaktion* angewandt worden. Zunächst ist sicher, daß die Oxydasegranula der Monocyten unschwer von denjenigen der neutrophil und eosinophil granulierten Leukocyten zu unterscheiden sind. Bei den Monocyten sind die Oxydasegranula meist spärlich oder fehlend. Nach den Ergebnissen der neueren Technik von SUZUKI scheint das Verhalten derart zu sein, daß die Peroxydasereaktion bei den jugendlichen Formen stark positiv ist und im Laufe der Zellreifung geringer (oder negativ) wird. Aber diese Angaben bedürfen noch der Bestätigung.

Wiederholt werden in der Literatur der Monocytenleukämie FERRATA-Zellen (Hämohistioblasten) als Bestandteile des monocytärleukämischen Blutbildes angeführt. Nach den Ausführungen von SCHULTEN (1937) sind die Ansichten über die FERRATA-Zellen geteilt. NAEGELI, SEGERDAHL, ferner RINGOEN halten sie für Kunstprodukte. Auch SCHULTEN nimmt als Tatsache an, daß sich die FERRATA-Zellen in der Zählkammer und in Vitalpräparaten nicht nachweisen lassen. RINGOEN kommt zu dem Schluß, daß es sich bei den FERRATA-Zellen um zerquetschte Promyelocyten, Myelocyten (?) und Lymphocyten handle. SCHULTEN schließt sich der Vermutung SEGERDAHLs an, daß das Auftreten von FERRATA-Zellen vielfach durch eine vermehrte Verletzlichkeit infolge beginnender

mitotischer Auflockerung bedingt ist. Eine ausführliche kritische Besprechung der Frage findet sich in der umfangreichen Arbeit von ANGELO BRAVI¹.

Zu den besonders charakteristischen Eigenschaften der Monocyten gehört die *Phagocytose*. Vielfach sind erythrocytäre Inklusionen in Monocyten gesehen, ferner phagocytierte Kerntrümmer. Bei MERCER u. a. findet sich in bioptischen Hautpräparaten der Befund von monocytären Zellen, welche offenbar Lymphocyten phagocytierten. Über die Aufnahme von Trypanblau berichten KLUMPF und EVANS.

Ein morphologisch besonders schwieriges Kapitel der *Monocytenleukämie* ist der *scheinbare Übergang* dieser Form in eine *lymphatische Leukämie*. Zur Überraschung der Kliniker fanden sich in einem solchen Falle nicht der lymphatisch-leukämische Befund, sondern Wucherungen von reticuloendothelialelem Charakter. Jedenfalls ist bei der monocytären Leukämie beobachtet, daß die monocytären Elemente hochgradig durch scheinbare Lymphocyten mit deren charakteristischen Kernmerkmalen ersetzt werden können. Bemerkenswerterweise steht man bei der lymphoidzelligen Angina bzw. infektiösen Mononucleose vor einem ähnlichen Problem. Hier wuchern in wenigen Tagen große neugebildete Lymphknoten an Körperstellen, an denen man eine Lymphdrüsenanlage nicht vermutete. Bei der lymphoidzelligen Angina hat man eine Störung der Entwicklungsmechanik (E. SCHWARZ) angenommen. Offenbar bildet das Reticuloendothel beim überstürzten Neuaufbau einer pathologischen Drüse außer Monocyten und atypischen Zwischenformen auch lymphoide Formen, die von echten Meso- und Mikrolymphocyten nicht zu unterscheiden sind. Mit ähnlichem Verhalten muß man bei einigen Fällen von Monocytenleukämie rechnen (BYKOWA, GITTINS und HAWKSLEY).

Es sei hier über diese Möglichkeit die Ansicht eines Spezialfachmannes auf diesem Gebiet, T. HELLMANN (Lund) aufgeführt. Er äußert sich auf dem *Wiesbadener Internistenkongreß 1935* folgendermaßen:

Die „lymphoide Metaplasie kann sicherlich auch überall da auftreten, wo Reticuloendothel vorhanden ist und vielleicht vor allem in dem lockeren Bindegewebe ... Wir können allerdings nicht beweisen, daß diese Zellen in loco vom Reticuloendothel herausgebildet sind und nicht durch Zellauswanderung aus dem Blut entstanden sind; andererseits steht nichts einer solchen Annahme entgegen. Die Mehrzahl der Forscher meint auch, daß eine solche histogene Lymphocytenbildung stattfindet.“

Wenden wir die Ausführungen HELLMANNs an, so würde bei der Monocytenleukämie die histogene Monocytenbildung in eine histogene Lymphocytenbildung übergehen können.

Bleiben wir bei den Ausführungen HELLMANNs, so erklärt dessen Anschauungsweise auch zwanglos den *Umschlag einer Monocytenleukämie in eine myeloische*. Er führt aus, da man im ganzen Reticuloendothel außerhalb des Knochenmarkes das Auftreten myeloider Metaplasie finden kann. „Man hat dann“, sagt er, „alle Veranlassung, mit einer solchen Metaplasie auch im Reticuloendothel des Knochenmarks selbst zu rechnen“. Offenbar ist ausschlaggebend für die Art des relativen Bildes die Art des Reizes und der jeweilige Zustand der Zellen.

Wenn sich diese Dinge aber so verhalten, wie HELLMANN ausführt, so *erscheint es nicht gerade opportun, den Ausdruck Reticuloendotheliose für die monocytäre*

¹ BRAVI, ANGELO: La questione dell'emohistioblasto, Biblioteca „Haematologica“ III. Pavia 1934.

Leukose in den Vordergrund zu schieben. Das Reticuloendothel ist gewissermaßen pluripotent. Daher können nebeneinander und nacheinander auch monocytäre und myeloische Leukose zutage treten.

Eine *funktionelle Probe* zur Unterscheidung der monocytären Leukämie von der Myeloblastenleukämie ließe sich folgendermaßen einrichten: Die Untersuchung der aus dem Blute isolierten Stammzellen der myeloischen Reihe im Proteolyseversuch auf der Agarplatte ergibt Vorhandensein von proteolytischem Proferment (LOOK). Es wäre zu untersuchen, ob die isolierten Monocyten der Monocytenleukämie sich ebenso verhalten oder etwa die Proteolyse hemmen wie Lymphocyten.

II. Klinik.

Symptomatologie.

Die Kasuistik der Monocytenleukämie hat seit der Veröffentlichung von RESCHAD und SCHILLING besonders in den letzten Jahren einen nicht unerheblichen Umfang angenommen. Bei der Darstellung des klinischen Bildes scheint es daher zunächst einmal zweckmäßig, wichtige Grundzüge der Symptomatologie und des Verlaufs herauszustellen, wie sie in einer größeren Anzahl von Arbeiten vorherrschen. Dabei bereitet vor allem die Tatsache gewisse Schwierigkeiten, daß bald nach Erscheinen der ersten kasuistischen Mitteilungen über die Monocytenleukämie das ganze Problem eine erhebliche Erweiterung erfuhr. Es wurden nunmehr die systematisierten Erkrankungen des R.E.S. — die Reticulosen, Endotheliosen und Reticuloendotheliosen aleukämischer und leukämischer Art und eine Reihe verschiedener monocytärer Reaktionszustände (z. B. Infektionen) mit in die Diskussion einbezogen.

Wir werden bei dieser Vielfältigkeit der Berichte am besten Klarheit schaffen, wenn wir von der klinischen Darstellung ausgehen, die erstmalig Veranlassung gab, ein neues Krankheitsbild einer besonderen, dritten Leukämieform aufzustellen.

Rekapitulieren wir kurz *die wesentlichen Züge des Falles RESCHAD-SCHILLING.*

Es handelte sich damals um *folgenden Krankheitsverlauf:*

Ein 33jähriger Mann, der bis auf 2 Unfälle (Commotio) bisher gesund gewesen ist, erkrankt 6 Wochen vor Krankenhausaufnahme mit Mattigkeit, Appetitlosigkeit und schwerer Zahnfleischentzündung. 3 Wochen später werden zahlreiche Flecken am ganzen Körper beobachtet. Am 6. Tage vor der Einweisung treten Schüttelfrost und Fieber sowie starkes, nur durch Tamponade stillbares Nasenbluten hinzu.

Bei der Aufnahme folgender Befund: Gesichtsfarbe wachsartig bleich. Der ganze Körper, besonders die Oberschenkel- und Brustbeingegend, ist mit zahlreichen, stecknadelkopf- bis erbsengroßen Hautblutungen bedeckt, die zum Teil papulös erhaben sind. Das Zahnfleisch ist blaß, teilweise ulceriert und blutet bei Berührung leicht. Nach der Entfernung der Tamponade starkes Nasenbluten. Temperatur 38,6°. Es bestehen Durchfälle.

Herz, Lungen, Leber, Milz werden normal befunden. Drüsenschwellungen bestehen nicht. Im Urin neben Albumen zahlreiche granuliert Zylinder und Leukocyten.

Augenhintergrundbefund: Beiderseits parapapilläre Blutungen. Das Blutbild weist bereits jetzt neben einer Anämie eine Leukocytose von 15000 mit einer auffälligen „Großmononucleose“ von 71,8% auf.

Alle differentialdiagnostischen Erwägungen (Lues II, Skorbut usw.) treten wegen der steigenden Leukocytenzahl und des rapiden Verlaufs zurück zugunsten der Annahme einer akuten Leukämie. Drüsen- und Milzschwellung fehlen weiter noch. Zeitweilig treten schwere Darmstörungen auf, während das Fieber unregelmäßigen Charakter hat.

Etwa am 13. Tage nach Aufnahme besteht eine Ulceration der rechten Wange und des angrenzenden Zahnfleisches von „normaartigem“ Charakter. Die Leukocytenzahl

beträgt jetzt 43000, während qualitativ die gleichen Verhältnisse im weißen Blutbild herrschen (hochgradige Mononucleose). Als Novum ist jetzt ein Milztumor zu konstatieren; über Drüsenschwellungen wird indessen nichts vermerkt.

Rasch tritt nun unter weiterer Entwicklung des Blutbildes zur Leukämie (56000 Leukozyten) mit schwerer sekundärer Anämie der Verfall ein, so daß der Kranke am 19. Beobachtungstag, d. h. nach etwa neunwöchiger Krankheitsdauer zugrunde geht.

Auf die *hämatologische Beweisführung*, die seinerzeit anlässlich dieses Krankheitsverlaufs SCHILLING dazu berechnete, hier von einem neuartigen leukämischen Zustande mit einseitiger Entwicklung des also als dritter isolierter Zellstrang anzusehenden Monocytensystems zu sprechen, soll nach den einleitenden hämatologischen Ausführungen nicht mehr eingegangen werden.

Betrachten wir nun die einzelnen klinischen Befunde bei dieser Leukämieform, so stehen auch hier wie bei den anderen akuten Leukämien die Haut- und Schleimhautveränderungen ganz im Vordergrund.

Zunächst die augenfällige hämorrhagische Diathese: Sie ist am häufigsten, wie auch in SCHILLINGs Fall, auf der Haut in generalisierter Weise ausgeprägt, bisweilen besonders die Extremitäten- und Brusthaut bevorzugend. OSGOOD errechnet unter 80 daraufhin geprüften Fällen einen Prozentsatz von 69, in dem es zu petechialen Blutaustritten und Ekchymosen kam. Neben dem meist als kleinfleckige Purpura geschilderten Blutungen wird dabei im allgemeinen über größere Blutextravasate in der Haut nicht berichtet. Als äußerlich sichtbare Blutungslokalisationen werden weiter subkonjunktivale Blutungen beschrieben (KLUMPP-EVANS, DUBINSKAJA und BAKALTSCHUK, LEWINE).

Unter den nun zu besprechenden Blutungen der Schleimhäute und inneren Organe steht die *profuse Epistaxis* an erster Stelle (SCHILLING, OSGOOD, LEWINE, GRENET-ISAAC u. a.). Sie scheint bisweilen einen durchaus bedrohlichen Charakter anzunehmen und häufig intensive Tamponade zu erfordern. Die Blutungen der Mundschleimhaut verdienen eine besondere Beachtung, da sie in einer Reihe von Fällen keineswegs ein spontanes Ereignis darstellen, sondern sich an einen chirurgischen Eingriff, besonders Zahnextraktionen, anschließen (GLEDHILL, EWALD, MERCER). Wir werden auf die Bedeutung gerade der Zahnextraktionen und anderer chirurgischer Maßnahmen für die Pathogenese der akuten Monocytenleukämie noch einzugehen haben.

Als besondere, weniger häufige Blutungsherde werden nun weiter erwähnt: Retina und Glaskörper (KLUMPP-EVANS) mit konsekutiven schweren Sehstörungen und Netzhautablösungen, Uterus (KLUMPP, CHRISTIE), Darm (LAWRENCE, CHRISTIE, LEWINE, WEISSENBACH, HITTMAIR, WYSCHEGORODZEWA) und Mittelohr (KLUMPP-EVANS). Auch eine Hämoptoe mit negativem klinischem und bakteriologischem Tb.-Befund in einem Fall von LEWINE sei genannt. Eine Hämatemesis beschreibt LAWRENCE.

Der klinischen Diagnostik mehr oder weniger entzogen dürften die multiplen Blutungen der serösen Häute (OSGOOD) sein, so besonders die subepikardialen, pleuralen und Gelenkhämorrhagien, die teilweise das anatomische Substrat der beobachteten Perikarditiden, Pleuritiden und gelegentlichen Gelenkaffektionen und Beschwerden im Initialstadium sein könnten. Das gleiche betrifft die lediglich anatomisch festgestellten Blutungen in Lymphdrüsen (KLUMPP-EVANS). Hämaturien scheinen, abgesehen von mikroskopischen Erythrocyturien (HITTMAIR, LAWRENCE) kaum vorzukommen.

Der allgemein übereinstimmenden Bewertung der hämorrhagischen Diathese als häufiges Frühsymptom und Zeichen akuter oder terminaler Verschlimmerung stehen nun Beobachtungen gegenüber an ausgesprochen chronisch verlaufenden Fällen von Monocytenleukämie. So berichtet MARCHAL über 8 Fälle von chronischer Monocytenleukämie und weist dabei darauf hin, daß die hämorrhagische Diathese lediglich im akuten Schub aufzutreten pflege und für die Dauer der oft — auch in seinen Fällen — langen Remission wieder verschwindet. Hier würde sich also eine Parallele zu den anderen Leukämieformen ergeben.

Im Zusammenhang mit der hämorrhagischen Diathese ist an dieser Stelle zweckmäßigerweise auch auf das *Verhalten des Thrombocytenapparates und der übrigen Blutungsdaten* (Gerinnung, Blutungszeit, Retraktion des Blutkoagulums, Erythrocytenresistenz und Stauungsphänomen) einzugehen.

In der Mehrzahl der Fälle, in denen Thrombocytenzählungen vorgenommen wurden, ergab sich eine Thrombopenie. Die Angaben schwankten dabei zwischen „wenig“, „spärlich“, „Thrombopenie“ und Werten von 40 000—119 000—175 000 Plättchen (LAWRENCE, MERCER, SEDAT, MERKLEN-WOLF, DUBINSKAJA, WYSCHEGORODZEWA, SANNIKANDRO u. a.). Bei diesen übereinstimmenden Befunden dürften wohl normale Thrombocytenzahlen in typischen Fällen kaum vorkommen, gegebenenfalls aber auf den Zeitpunkt der Zählung zu beziehen sein. Thrombocytosen fehlen in den Berichten.

Wieweit nun in dieser die hämorrhagische Diathese begleitenden Thrombopenie ein Versagen des Megakaryocytenapparates im Knochenmark oder ein toxischer Thrombocytenuntergang zu sehen ist, muß dabei vorerst offen bleiben, zumal sich Angaben über entsprechende intravitale Markstudien (Sternalpunktion) in der Literatur nicht finden lassen.

Die Blutgerinnungszeit wird von LEVINE, MERKLEN, DUBINSKAJA, WYSCHEGORODZEWA, SYDENSTRICKER, LAWRENCE, WEISSENBACH u. a. durchweg als normal angegeben. Werte von 22 Minuten (MARCHAL-LEMOINE) und 11 Minuten (WEISSENBACH) sind, da die Methodik nicht angegeben ist, nicht als einwandfrei verlängert anzusehen. Die Blutungszeit dagegen pflegt verlängert zu sein.

Die Retraktivität des Blutkoagulums wurde in einem Fall von WEISSENBACH als mit 20 Minuten beginnend verzeichnet, während GRENET über komplette Irretraktivität in einem Fall berichtet.

Die wenigen Notizen über Resistenzbestimmung der Erythrocyten zeigen normale Verhältnisse (z. B. SYDENSTRICKER, LAWRENCE).

Schließlich wäre noch der Ausfall des RUMPEL-LEEDESCHEN Zeichens zu erwähnen, der in den Fällen DUBINSKAJA, HITTMAIR, GRENET u. a. als positiv, bei WEISSENBACH, MARCHAL und WYSCHEGORODZEWA als negativ verzeichnet wird.

Das besondere Interesse des Klinikers, Dermatologen und Pathologen haben nun weiter außerordentlich *charakteristische andere Hautveränderungen bei der Monocytenleukämie* geweckt; ist doch ihr gelegentliches, manchmal isoliertes Auftreten auch den anderen Leukämieformen eigen und bisweilen sogar einziges primäres klinisches Symptom. Es haben sich hier vor allem besondere Fragestellungen aus dem anatomischen Studium ergeben bezüglich der Histopathogenese der leukämischen Veränderungen und weiter in bezug auf das zeitlich-pathogenetische Verhältnis dieser Hauterscheinungen zur Entwicklung der allgemeinen leukämisch-metaplastischen Prozesse in den übrigen Körpergeweben.

Schon im Fall SCHILLING werden wenig prominente, derbe Hauteffloreszenzen von etwa Linsengröße an Brust und Extremitäten beschrieben. Sie erweckten anfänglich den Verdacht eines luischen Sekundärexanthems.

Im Fall BINGEL treten sie ebenfalls auf, sind von bläulicher Farbe und scheinen bisweilen hämorrhagisch zu sein (s. auch MONTGOMERY-WATKINS Fall 2). „Purple macules“, die später deutliche Infiltrationszeichen aufweisen, schildert SYDENSTRICKER.

Ganz ausgedehnt sind nun die Veränderungen bei BYKOWA. Hirsekorn- bis taubeneigroße Knoten übersäen die ganze Körperhaut, zum Teil symmetrisch an den Extremitäten angeordnet. Sie sind dunkelbraun, bisweilen dunkelblau-glänzend, scharf abgegrenzt und wenig druckempfindlich.

WEISSENBACH trennt Urticaria pigmentosa-ähnliche Bilder von solchen, die mehr den Aspekt des akuten circumscriperten Ödems, im Sinne QUINCKES mit gespannter, hyperthermischer Haut bieten. Oft sollen dabei gleichzeitig Muskel- und Gelenkschmerzen bestehen. Hierher gehört zweifellos auch die häufige Angabe von hochgradigen Gesichts-, Lid- und Halsschwellungen im Beginn der Erkrankung (CHRISTIE, KLUMPP-EVANS u. a.).

Zwei Formen von Hautveränderungen unterscheidet auch OSGOOD. Einmal sind es Knoten, die derb und schmerzhaft sind, zum anderen multiple „beulenartige“ Eruptionen, die sich schließlich als mit Staphylokokken infiziert erweisen. Er bezeichnet die Furunkulose und die Karbunkel bei der Monocytenleukämie nicht als Zufallsbefund, werden doch von ORR zahlreiche kleine cutane Abscesse mit gelbem Staphylokokkeneiter, von GLEDHILL ein initialer Nackenkarbunkel und von KLUMPP-EVANS spontan eiternde Defekte am Oberschenkel und an den Knöcheln geschildert (s. auch WATKINS-MONTGOMERY). LABBÉ: Eitrige Follikulitiden mit Staphylokokken.

Besonders interessant sind auch die MONTGOMERY-WATKINSschen Befunde bei ganz chronisch verlaufenden Formen der Monocytenleukämie: Einmal kommt es nach einem ekzematösen Stadium zu dicken Infiltraten, die ein Bild wie die Mykosis fungoides hervorrufen. Erst 4 Jahre später treten Knoten und Ulcera auf. Dabei ist das Blutbild noch normal und erst im 5. Krankheitsjahr werden Anämie, hämorrhagische Diathese und das monocytär-leukämische Blutbild festgestellt. In einem weiteren Falle der genannten Autoren schließt sich erst 4 Jahre nach dem Auftreten lichenartiger und Mykosis fungoides-ähnlicher Bilder eine Dermatitis exfoliativa an, die auch in einem dritten Fall beobachtet wird. WATKINS-MONTGOMERY weisen besonders an Hand des ersten Falles auf die Wahrscheinlichkeit der primären autochthonen Entstehung der Leukämie in der Haut hin, da nachweisbare leukämische Veränderungen an anderen Organen und im Blut noch fehlten.

Schließlich hat MERCER vom dermatologischen Standpunkt aus die Monocytenleukämie studiert und unterscheidet maculo-papulöse, Lues II-artige Eruptionen mit oberflächlichem Sitz von solchen, die tiefer im Corium liegen und bis zu walnußgroßen Knoten darstellen. Sie sollen zur Infektion neigen und bei ihrer Rückbildung der Haut ein braunfleckiges Aussehen verleihen.

Fassen wir die geschilderten Befunde zusammen, so ist festzustellen, daß es bei der Monocytenleukämie einmal zu den verschiedenartigsten infiltrativen Hautprozessen mit sekundärer (?) Infektion kommen kann, andererseits eine Reihe von entzündlichen ekzematösen, exanthemartigen und urticariell-ödematösen Reaktionen

auftreten kann, *die einen durchaus besonderen Charakter haben* und manche anderen Leukämieformen unähnliche Züge aufweisen.

Da der Darstellung der pathologisch-anatomischen Befunde ein besonderer Abschnitt vorbehalten ist, soll hier auf die histologischen Hautbefunde nicht eingegangen werden.

Wenden wir uns nun dem Gebiet zu, auf dem sich für den Kliniker und Hämatologen stets in ganz besonderem Maße die Auswirkungen von eingreifenden Störungen im hämatopoetischen Apparat zu manifestieren pflegen, den *Schleimhäuten*, so zeigt hier auch die Monocytenleukämie in Übereinstimmung mit den anderen Leukämien foudroyant auftretende und charakteristische Veränderungen. Sie sind ebenfalls vornehmlich dem Beginn der Erkrankung und dem akuten Stadium zugeordnet. Dem hämatologischen Befund, der in den meisten Fällen festzustellenden Anämie entspricht eine allgemeine Blässe der Schleimhäute, zu der nun in einzelnen Bezirken — am Zahnfleisch, den Tonsillen, den Rachenteilen — akute Entzündungserscheinungen hinzutreten. Fast allen Fällen der Literatur gemeinsames Frühsymptom ist die starke, oft mit Schmerzen einhergehende Schwellung des Zahnfleisches, die vielfach ihren Ausgang nimmt von Zahnextraktionswunden (SCHILLING, DAMASHEK, CHRISTIE, HITTMAIR, LAWRENCE, OSGOOD u. v. a.). Von oberflächlichen, leicht blutenden Erosionen finden sich nun an der Gingiva alle Übergänge zu schweren membranösen, ulceromembranösen und gangränösen Entzündungen. Sie greifen vom Bett schadhafter, paradentotischer oder extrahierter Zähne aus über auf die angrenzende Wangen-, Lippen- und Gaumenschleimhaut, überschreiten den Isthmus faucium und befallen weiter das gesamte Rachengebiet bis zum Kehlkopfengang. So beschreiben besonders CHRISTIE, KLUMPP-EVANS, MERKLEN-WOLF, EWALD, WYSCHEGORODZEWA, HOFF, FORD, SEDAT, HITTMAIR u. a. schwere ulceröse Stomatitis, und es werden einzelne größere, tiefgehende, gangränös-schmierig belegte Ulcera an der Lippe von HOFF, nomaartige Veränderungen von RESCHAD-SCHILLING und bis auf den Knochen des harten Gaumens reichende Geschwüre von CHRISTIE, sowie solche unter der Zunge und am Zungengrund von anderen Autoren gefunden.

Was den *lymphatischen Rachenring*, speziell die *Tonsillen* selbst angeht, so scheinen sie sich an den oberflächlichen Entzündungen mit Rötung und Schwellung meistens zu beteiligen (FORD, LAWRENCE, GRENET, ORR u. a.). Initiale lacunäre Anginen werden von WYSCHEGORODZEWA, SANNICANDRO, WEISSENBACH-BOURDAILLON, HITTMAIR, CHRISTIE u. a. beschrieben, schwere membranöse Tonsillitiden von BOCK-WIEDE und CHRISTIE, ulceröse von BINGEL und diphtherische Entzündungen mit positivem Diphtheriebacillenbefund (!) von JUILLARD. Hier leitet schwere phlegmonöse Paratonsillitis (MARCHAL) die Szene ein und veranlaßt eine Incision, die dann kaum Eiter zutage fördert (GRENET) — während in einem besonders interessanten, chronisch verlaufenden Fall (BÖHNE-HUISMANS) ein eigenartiger, einseitiger Tonsillentumor der Deutung Schwierigkeiten bereitet und erst im weiteren Verlauf seine Zugehörigkeit zu einer allgemeinen monocytär-leukämischen Hyperplasie zu erkennen gibt.

Fügen wir diesen mannigfachen Entzündungserscheinungen an Mund- und Rachenschleimhaut noch die hämorrhagische Diathese hinzu, so ergibt sich ein außerordentlich vielgestaltiges und in seiner Schwere alarmierendes Krankheitsbild. Es ist der Ausdruck dafür, daß es hier unter den auffälligen Veränderungen

des weißen Blutbildes und der Störung der Korrelation der einzelnen hämatopoetischen Systeme zueinander zu einer *schweren biologischen Schädigung der Schleimhaut* gekommen ist, deren Zellen nun den verschiedensten Einflüssen mechanischer Art, sowie der Einwirkung der örtlichen Bakterienflora keinerlei Widerstand mehr entgegensetzen können. Die mit der hochgradigen Blutmonocytose hier verbundene Zurückdrängung des Granulocytensystems — fast alle Fälle zeigen absolute Granulopenie — legt den Vergleich mit den Folgezuständen der Agranulocytose selbst nahe. Gerade dort ist die schwere Resistenzverminderung der Schleimhaut mit dem Auftreten der charakteristischen Zahnfleisch- und allgemeinen Schleimhautnekrosen in eindeutiger Weise auf das Fehlen der granulierten Leukocyten zurückzuführen. Wir müssen daher annehmen, daß auch der gleiche Umstand bei der Monocytenleukämie zu den akuten schweren Schleimhautveränderungen führt.

Es ist bei dem Dominieren dieser plötzlich auftretenden Schleimhauterscheinungen nicht überraschend, daß der Kranke, hier den Sitz der Krankheit vermutend, häufig zuerst den Zahn- oder Halsspezialisten aufsucht und von einer lokalen Behandlung Hilfe erwartet. Hier muß dann die Unterlassung der hämatologischen Untersuchung naturgemäß oft zur Verkennung der Sachlage führen und an PLAUT-VINCENTSche Stomatitis bzw. Angina, an durch Zahncaries und Wurzeileitung bedingte Gingivitis, sowie an Diphtherie, Angina, Tonsillarabsceß usw. denken lassen, zumal wenn bakteriologische Befunde (VINCENT-Spirillen, fusiforme Stäbchen, Di.-Bacillen usw.) hinzukommen oder eine falsche Einschätzung erfahren. Erst das Versagen jeglicher Lokalbehandlung, insbesondere die Verschlimmerung aller Entzündungserscheinungen unter dem chirurgischen Eingriff oder das alarmierende Zeichen der profusen Blutung führt dann auf den richtigen Weg.

Es ist naheliegend, auch an den *Schleimhäuten der verschiedenen Abschnitte des Magen-Darmkanals und des Genitale* dem Auftreten ähnlicher Veränderungen, wie sie oben geschildert sind, nachzugehen. Sie entziehen sich allerdings mehr oder weniger dem klinischen Aspekt, wofern nicht Hämatemesis und okkulte oder makroskopische Darmblutungen darauf hinweisen. Mehr noch stehen besonders im Anfang Erbrechen und Diarrhöen im Vordergrund. Eine ausgesprochene Enteritis haemorrhagica wird von HITTMAIR beschrieben; auch SCHILLINGs Fall und der von WYSCHEGORODZEWA zeigten enteritische Erscheinungen, als deren Ursache sich im ersten Fall Dickdarm-, im letzteren mehrere Ulcera im Ileum pathologisch-anatomisch herausstellten. Eine Kuriosität dürfte indessen der Fall HAINING-KIMBALL-JANES darstellen, indem es durch einen im Verlauf der Monocytenleukämie sich entwickelnden monoblastomatösen Tumor zum Obstruktionsileus kam. Gelegentlich scheinen auch am weiblichen Genitale in Form von Vulvovaginitis mit Labienödem und starkem Fluor Entzündungsprozesse zur Beobachtung zu kommen (SYDENSTRICKER).

Wir kommen nun zu den *Veränderungen der Organe des hämatopoetischen Systems selbst*, und zwar den in erster Linie der klinischen Untersuchung zugänglichen: *Lymphdrüsen, Milz und Leber*. Unter dem Gesichtspunkt, daß sie vor allem die besonderen Lokalisationen des reticulo-endothelialen Zellapparates darstellen, kommt ihnen auch von der Frage des reticulo-endothelialen Monocytenursprungs aus betrachtet eine wesentliche Bedeutung zu.

Bezüglich des *lymphatischen Apparates* bestehen nun gewisse Abweichungen gegenüber dem Verhalten der beiden anderen Leukämien, besonders, wenn wir die akuten Formen berücksichtigen.

Drüsenanschwellungen fehlten bereits in dem von RESCHAD und SCHILLING beschriebenen Fall, und zwar bis zum Schluß! Gehen wir nun die Berichte daraufhin durch, so ist die Zahl ähnlicher Feststellungen nicht unerheblich.

OSGOOD beschreibt 6 eigene Fälle, von denen nur einer klinisch generalisierte Drüsenanschwellungen aufwies. In einem zweiten waren submaxillare, cervicale und axillare Drüsen fühlbar (anatomisch allerdings auch hier allgemeine Drüsenhyperplasie), während die übrigen 4 Fälle entweder ganz geringe oder gar keine Drüsenumoren zeigten. Von insgesamt 110 Fällen der Literatur, die OSGOOD daraufhin untersucht hat, findet er in einem Prozentsatz von 77 allgemeine Drüsenanschwellungen — also wesentlich seltener als bei den lymphatischen und myeloischen Leukämien.

Nennenswerte allgemeine Drüsenvergrößerungen lassen auch die Fälle BINGEL, WEISSENBACH, BYKOWA, SEDAT, HITTMAIR, GITTINS und HAWKSLEY, CHRISTIE u. a. vermissen. Besonders zu erwähnen ist ein Fall von chronischer Monocytenleukämie (MARCHAL-LEMOINE), in dem keinerlei vergrößerte Drüsen gefühlt werden. MARCHAL-BARGETON, MAHOUEAU finden übrigens in 8 eigenen chronisch verlaufenden Fällen gänzlich verschiedenes Verhalten der Lymphdrüsen: 4mal bestand ausgesprochene Drüsenanschwellung, 4mal nur geringe oder gar keine. Es scheint bisweilen eine gewisse Abhängigkeit der Drüsenbefunde vom Stadium, in dem sich die Erkrankung befindet, zu bestehen. So treten die erheblichen Drüsenveränderungen vor allem im akuten Beginn und bei terminaler Verschlimmerung auf.

Die am häufigsten und ausgedehntesten zu beobachtenden Schwellungen betreffen gewöhnlich die Drüsen der Halsregion und der oberen Körperhälfte. Besonders die oft und schmerzhaft vergrößerten submaxillaren, cervicalen und nuchalen Drüsen legen übrigens den Gedanken nahe, daß hier auch sekundär lymphadenitische Reaktionen vorliegen könnten, zumal sich ja im Quellgebiet dieser Drüsen so außerordentlich heftige Entzündungsvorgänge abspielen. Gelegentlich kommt es auch zu Einschmelzungen dieser Drüsen. In mehr oder weniger starkem Maße sind selbstverständlich auch die endothorakalen und zuweilen auch intraabdominellen Drüsenareale beteiligt. Im Initialstadium der Erkrankung dürfte der röntgenologische Nachweis von Drüsenpaketen im Hilusgebiet und im retrokardialen Raum differentialdiagnostische Bedeutung haben (FLEISCHMANN).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß eine *allgemeine Drüsenhyperplasie* von klinischer Auffälligkeit gerade bei der Monocytenleukämie *durchaus nicht zur Regel* gehört und ein sehr verschiedenes Verhalten auch einzelner Drüsengebiete gefunden werden kann.

Die vergrößerten Drüsen selbst werden im allgemeinen als derb, scharf abgegrenzt, verschieblich und wenig schmerzhaft geschildert.

Bezüglich der *Milz* liegen nun ebenfalls besondere, sehr variable Verhältnisse vor. So fehlt ein nachweisbarer Milztumor in einer ganzen Reihe von Fällen (RESCHAD, SCHILLING, OSGOOD Fall 2, 5, 6, CHRISTIE, FLEISCHMANN, MERCER, DAMASHEK, WEISSENBACH, HITTMAIR, GITTINS und HAWKSLEY). MARCHAL-

BARGETON, MAHOUEAU bezeichnen indessen die Splenomegalie bei der chronischen Monocytenleukämie als konstant, wenn auch sehr veränderlich.

Es fehlt auch nicht an Mitteilungen über Fälle, in denen es zur Entwicklung ausgesprochen großer Milztumoren kommt, so besonders bei LAWRENCE (Fall 2), MARCHAL-SOULIÉ, LABBÉ-BOULIN, SEDAT und GRENE-LEVENT. Tumoren wie bei der myeloischen Leukämie dürften allerdings in keinem der Fälle erreicht werden.

Etwa das gleiche Verhalten zeigt die *Leber*. Auch hier hat OSGOOD einen Prozentsatz von 66 errechnet unter 90 Fällen, in denen deutliche Lebervergrößerung besteht. Die Leber zeigt dabei keine auffälligen oder charakteristischen Veränderungen in ihrer Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit, die diagnostische bzw. differentialdiagnostische Rückschlüsse gestatten könnten. Das Ausmaß der Schwellung ist meistens mäßig, nur vereinzelt kommen tief bis zur Crista iliaca hinabreichende Lebertumoren zur Beobachtung.

Den *Urinbefunden* kommt im Rahmen der klinischen Erscheinungen der Monocytenleukämie keine nennenswerte Bedeutung zu. Albuminurien von 1—2⁰/₁₀₀ und mehr sind ein regelmäßiges Vorkommnis, desgleichen Sedimentbefunde, wie reichlich Leukocyten — gelegentliche Erythrocyturien wurden bereits erwähnt — granuliert und hyaline Zylinder sowie verschiedene Nierenelemente. Zuckerausscheidungen werden nicht beobachtet. Vermehrung der Gallenfarbstoffausscheidung, besonders des Urobilinogens, dürfte meistens der Ausdruck der schweren allgemeinen Intoxikation sein, die durch den außerordentlichen Zellerfall bedingt ist. Der terminal öfter auftretende Ikterus — Zeichen der schweren Leberparenchymschädigung — führt zur Bilirubinurie.

Das so in seinen wesentlichsten Zügen geschilderte Krankheitsbild ist noch durch einige Bemerkungen zum allgemeinen klinischen Verlauf zu ergänzen.

Aus oft uncharakteristischen Allgemeinerscheinungen — Gewichtsverlust, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Blässe, Fieber — verbunden mit rheumatischen Beschwerden aller Art, wie Kopf-, Rücken- und Gelenkschmerzen usw. heraus entwickelt sich bald ein *sepsisähnlicher Zustand*, der mit entsprechend hohen Temperaturen — bis 40° und mehr — einhergeht. Das Fehlen irgendwelcher Organbefunde veranlaßt anfänglich häufig zur Diagnose Grippe, Erkältung u. dgl.; die neuralgischen Schmerzen lassen an Neuritis denken, während das Auftreten der ersten Schleimhaut- und Rachenveränderungen als Stomatitis oder nekrotisierende Angina schlechthin gedeutet wird. Diarrhöen ergeben bisweilen ein gastroenteritisches Bild. Nicht immer wird die Situation sofort klar, zumal einseitige, oft spezialistische Behandlung der Mundhöhle oder der Nebenhöhlen zunächst auf die Beseitigung „fokaler Infektionsherde“, so besonders etwaiger Zahnherde, gerichtet ist. Dann aber, im bisweilen unmittelbaren Anschluß an Extraktion eines oder mehrerer Zähne tritt die Wendung zum Schlechten ein: Hämorrhagische Diathese, nekrotisierende Prozesse im Wundbett treten auf, und der Charakter der Allgemeinerkrankung wird offenbar. Über solche Zusammenhänge mit Zahnextraktionen bzw. -operationen berichten vor allem LEVINE, KLUMPP-EVANS, GLEDHILL, ORR, WITHEY-CHRISTIE, WALMESLEY, FOORD-PARSONS-BUTT und MERCER. Entsprechend zu verwerten sind auch die von DAMESHEK nach operativer Entfernung einer Glandula submaxillaris, von OSGOOD-LYGHTE und LAWRENCE nach Tonsillektomie sowie die von WYSCHEGORODZEWA nach Tonsillenkauterisation berichtete Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Jeder Eingriff, besonders im Bereich der Mundhöhle, scheint also

den Zusammenbruch der biologischen Resistenz mit sich bringen zu können. Mehr und mehr prägen sich nun im Endstadium, mag der Verlauf akut oder durch Remissionen unterbrochen sein, Anämie und hämorrhagische Diathese aus als Zeichen des Unterganges des erythropoetischen und thrombocytären Knochenmarkanteils. Schließlich kommt es zu terminalem Ikterus und Pneumonie.

Der *Zeitraum*, in dem sich nun unter dem Auftreten der klinischen und hämatologischen Charakteristika das ganze Krankheitsgeschehen abrollt, umfaßt wenige Tage bis mehrere Jahre. OSGOOD nimmt eine kürzeste Dauer von 10 Tagen und eine längste von 4 Jahren an. Durchschnitt in 104 Fällen ist eine Zeitdauer von $5\frac{1}{4}$ Monaten. Er unterscheidet akuten (6 Monate und weniger), subakuten (6 Monate bis 1 Jahr) und chronischen (länger als 1 Jahr) Verlauf. In seiner Aufstellung sind 77% akute, 12% subakute und 11% chronische Fälle angeführt (s. auch DAMESHEK und LEWINE).

In mehreren (3) Attacken innerhalb eines Jahres entwickelt sich der Fall WITHBY-CHRISTIE.

MARCHAL-BARGETON-MAHOUEAU halten den chronischen Verlauf für nicht selten und relativ günstig. Lange Remissionen von 2—3jähriger Dauer bei anscheinend klinischer Heilung kämen vor. Ein Fall wird von ihnen noch nach 5 Jahren lebend angetroffen. Auch MERKLEN-WOLF berichten über chronische Verlaufsformen. Die längste Dauer dürfte ein Fall von MARCHAL-SOULIÉ-MAHOUEAU besitzen, der in 6 Jahren abläuft.

Über die *Häufigkeit der Monocytenleukämie, sowie ihre Alters- und Geschlechtsdisposition* ist etwa folgendes festzustellen: ROSENTHAL, HARRIS, DOAN, WISEMANN stellten 532 Leukämiefälle aus der Literatur zusammen. Von ihnen waren

myeloisch:	etwa	62%
lymphatisch:	„	32%
monocytär:	„	5%.

OSGOOD hält 3—9% aller Leukämien für Monocytenleukämie. Nach LEWINE ist die Monocytenleukämie die dritthäufigste der Leukämien. Auch KLUMPP-EVANS sind der Ansicht, daß sie doch häufiger als ursprünglich angenommen vorkomme. Sie errechnen 10% aller Leukämien als monocytär und 16,7% aller akuten Leukämien als Monocytenleukämie.

Eine Geschlechts- und Altersdisposition für die Monocytenleukämie scheint nicht mit Sicherheit vorzuliegen, obschon OSGOODS Zusammenstellung 33% weibliche und 67% männliche Kranke umfaßt.

Der jüngste Fall dürfte ein 11 Monate altes Kind betreffen, während als ältester wohl ein 78jähriger zu gelten hätte.

Differentialdiagnose.

Neben anderen akut-leukämischen Zuständen ist die Monocytenleukämie vor allem gegen die *lymphoidzellige Angina* abzugrenzen. Der Ausdruck „lymphoidzellig“ bedeutet weiter nichts, als daß im Blutbild lymphoide Zellen vorherrschen, d. h. Zellen, die basophil und nicht spezialgranuliert sind. Dem äußeren Charakter nach handelt es sich im wesentlichen um Lymphocyten und Monocyten. Es erwies sich aber schon hier sehr bald, daß ganz ähnliche morphologische Schwierigkeiten zu erörtern sind, wie dies bei der Monocytenleukämie der Fall

ist. Auch hier kommen oft in großer Zahl lymphoide Formen vor, deren Einreihung in die normalen Linien der Lymphocyten und Monocyten zur Unmöglichkeit wird. Besonders sind es die von SCHULTZ und MIRISCH hervorgehobenen plasmacellulären monocytoiden Elemente, welche im normalen Blute fehlen, deren Anwesenheit bei der lymphoidzelligen Angina im Blute dem morphologischen Bilde eine sehr charakteristische Note gibt. Neuerdings ist von CRÄMER auf Grund von Färbungsergebnissen festgestellt, daß die sog. SCHRIDDESchen Granula bei typischen Lymphocyten und Monocyten in gleicher Weise nachweisbar sind. CRÄMER hat hieraus den Schluß gezogen, daß Lymphocyten und Monocyten im Sinne ARNETHs genetisch als dem gleichen Zellstrang zugehörig zu betrachten sind. Es bestehen aber Bedenken, aus dem mitgeteilten Färbungsergebnis so weitgehende Schlüsse zu ziehen. Es erscheint mir vorsichtiger, für die Atypie der Formen bei lymphoidzelliger Angina eine Atypie der Entwicklungsmechanik anzunehmen, wie dies E. SCHWARZ getan hat.

Während sich so manche Berührungspunkte blutmorphologischer Art mit der Monocytenleukämie feststellen lassen, gehen die klinischen Erscheinungen der beiden Krankheitszustände entscheidend auseinander. Die lymphoidzellige Angina ist an sich von absolut günstiger Prognose, welche nur ausnahmsweise durch seltene septische Komplikationen ins Wanken gebracht werden kann. Sie ist eine Erkrankung, die an ein bestimmtes Lebensalter geknüpft ist. Der Gipfel der Lebensalterskurve liegt in der Regel zwischen 15 und 25 Jahren, etwa im 21. Lebensjahr. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um eine übertragbare Infektionskrankheit mit eigener Ätiologie, bei der jedoch eine geringe Disposition der meisten Menschen vorauszusetzen ist, so daß eine direkte Übertragung zu den Seltenheiten gehört. Die äußere Erscheinungsform kann einer akuten Leukämie äußerst ähnlich sein, so daß die Bezeichnung benigne Leukämie (CROSS) vorgeschlagen ist. Im Mittelpunkt der akut oder subakut beginnenden Krankheit steht meist, aber nicht immer, von vornherein die Angina, welche lacunär, pseudomembranös oder nekrotisch verläuft. Charakteristisch sind ferner oberflächliche generalisierte Lymphdrüenschwellungen, Vergrößerungen von Leber und Milz, Exantheme und Ikterus. Die Leukocytose im Blut kann sich bis zu 27000 erheben bei vorübergehendem Anstieg der lymphoiden Elemente bis zu etwa 90%. Die niedrigste von uns festgestellte Leukocytenzahl war 4800. Die Wa.R. pflegt negativ auszufallen. Das Ergebnis des Mandelabstrichs der ersten Krankheitswoche lautet beinahe regelmäßig auf Fusosporilliose. Das serologisch sicherste Kennzeichen der lymphoidzelligen Angina ist heute die PAUL- und BUNNELSche Reaktion, welche der HANGANATZIU-DEICHERSchen Reaktion nach Pferdeseruminjektion beim Menschen entspricht. Es handelt sich um die Fähigkeit des menschlichen Serums, Hammelblutkörperchen in starker Verdünnung zu agglutinieren. Dabei hat sich herausgestellt, daß die in geringer Menge vorhandenen, dem FORSMANN-Typus angehörenden heterophilen Antikörper bei normalen und bei Pferdeserumkranken sich durch Meer-schweinchenriese absorbieren lassen, was bei Patienten mit lymphoidzelliger Angina nicht der Fall ist. Nach den uns bekannten Erfahrungen der Literatur fehlt bei der Monocytenleukämie die PAUL- und BUNNELSche Reaktion im Blutserum, so daß eine Differentialdiagnose auf diesem Wege rasch möglich ist. Als wichtige weitere klinische Unterscheidungsmittel sind bemerkenswert, das nahezu regelmäßige Fehlen von hämorrhagischer Diathese und stärkerer

Anämie und Kachexie bei den Kranken mit lymphoidzelliger Angina, deren Verlauf, wie eingangs erwähnt, nahezu regelmäßig einen gutartigen Charakter zu zeigen pflegt.

Die Differentialdiagnose der Monocytenleukämie gegenüber *Agranulocytose* kann in Frage kommen, wenn leukopenische Stadien der ersteren vorliegen. Einen einschlägigen Fall schildert JULLIARD (1935). Es handelt sich um die rasch tödlich ausgelaufene Krankheit eines 25jährigen algerischen Schützen mit nekrotischer Angina und Lungennekrose. Die letzte Leukocytenzahl vor dem Tode betrug 1200 mit scharfer Reduktion der Neutrophilen. Man fand aber noch bei der letzten Differentialzählung unreife Stammzellformen (Monoblasten), ferner Zwischenformen (Prämonocyten) und ausgereifte sowie zerfallende Monocyten. Auf der Höhe der Krankheit betrug die Leukocytenzahl 16000 bei 86% Zellen der monocytären Reihe. Pathologisch-anatomisch bestand eine erhebliche Hyperplasie des retikulären Lebersystems, desgleichen eine solche des Reticulums der Milz und der Lymphdrüsen. Auch im leukopenischen Stadium unterschied sich der Fall von einer *Agranulocytose* durch schwere Anämie und Irretraktilität des Blutgerinnsels.

III. Pathologie.

Pathologische Anatomie.

Auch wenn, wie in der Einleitung bemerkt, der Ausdruck „Leukämie“ aus technischen Gründen mehr und mehr der Bezeichnung „leukämischer Reaktionszustand“ zu weichen hat, wird das Kriterium der echten leukämischen diffusen Systemerkrankung erst dann erfüllt sein, wenn der pathologische Anatom in den Geweben des hämatopoetischen Apparates das typische Substrat nachzuweisen in der Lage ist: Das leukämische Infiltrat als Ausdruck pathologisch gesteigerter Zellproliferation mit Vorherrschen eines der weißen Zellstränge. Es wird zu beweisen sein, ob der leukämoide Reaktionszustand, ein klinisch-hämatologischer Begriff, nur eine vorübergehende Erscheinung, eine Antwort auf einen irgendwie beschaffenen Reiz (Infekt, Toxin od. dgl.) darstellt oder hinter ihm eine fixierte Störung im Gleichgewicht aller hämatopoetischen Teilsysteme mit bleibender Gewebsalteration steht. Die Frage, ob nicht auch diese dann letzten Endes exogen ausgelöst ist, kann uns heute noch nicht hindern, diese Trennung durchzuführen — sind wir doch, ätiologisch betrachtet, noch völlig im Unklaren.

Auf die Monocytenleukämie bezogen, ist also der Beweis zu erbringen, daß auch der Zellstrang der Monocyten zur echten leukämischen Gewebshyperplasie befähigt ist und die Monocytenleukämie eine Krankheitsentität darstellt, die der großen Zahl anderweitiger, symptomatischer Monocytosen (Infektions-Tropenkrankheiten, Lymphogranulom, bestimmte *Agranulocytose*formen usw.) gegenüberzustellen ist. Den für die Beurteilung dieser Frage entscheidenden histologischen Befunden sei nun zunächst eine kurze Darstellung der makroskopischen Veränderungen vorangeschickt.

Hier sind die geschilderten klinischen Befunde durch folgendes zu ergänzen: Die *hämorrhagische Diathese*, Folge der schweren Gefäßschädigung im Zusammenhang mit der Thrombopenie, kommt in fast allen Organen zum Ausdruck. So finden LAWRENCE, JOSÉY, YOUNG, um sie herauszugreifen, Hämorrhagien in

Haut, Schleimhäuten der Mundhöhle und des Magen-Darmtrakts, Pleura, Perikard, Peritoneum, Meningen, Nieren, Blase usw. Auch in dem monoblastomatösen Ovarialtumor des Falles GITTINS-HAWSKLEY werden im Tumorgewebe Blutungen nachgewiesen.

Das Leichenblut selbst zeigt bisweilen seine leukämische Beschaffenheit an durch Bildung weißgrauer Blutklumpen in Herz und Gefäßen (z. B. Fall ORR) oder durch leukämoide Thrombosen. So beschreiben KLUMPP-EVANS einen solchen Thrombus der Pulmonalarterie, der sich mikroskopisch als überwiegend aus monocytären Zellen bestehend erwies.

Infolge der weitgehenden Schädigung des erythropoetischen Knochenmarkanteils kommt es zu in den meisten Fällen *hochgradiger Anämie aller Organe* (RESCHAD-SCHILLING, BOCK-WIEDE, BÖHNE-HUISMANS, GRENET u. v. a.).

Den *schweren ulcerativen Schleimhautveränderungen* der Mundhöhle und des Verdauungs- und Respirationstractus wurde schon vom klinischen Standpunkt aus besondere pathognostische Bedeutung beigemessen. Sie erweisen sich pathologisch-anatomisch als nekrotisierende, pseudomembranöse, diphtheroide und gangränescierende Entzündungen, die bis tief in Larynx und Trachea, sowie Hypopharynx hinab sich erstrecken können (SCHILLING, EWALD, BOCK-WIEDE, WYSCHEGORODZEWA u. a.). Den agranulocytären Teilfaktor des Krankheitsgeschehens sehen wir auch besonders in Ulcerationen des Darmes zum Ausdruck kommen, wie sie fast als für die Agranulocytose sui generis charakteristisch anzusehen wären. Fall WYSCHEGORODZEWA: 4 Ulcera im Jejunum mit nekrotisch belegtem Grund und leicht gewulsteten Rändern. Bemerkenswerterweise entsprach dabei eines von ihnen der Lage eines PEYERSchen Plaque, während ein anderes sich ebenfalls in einem Lymphfollikel entwickelt hatte. Multiple Dünndarmulcera mit diphtheroiden Belägen bei allgemeiner Schwellung der PEYERSchen Haufen findet ORR, neben einem einzelnen Jejunalulcus. Dickdarmulcera in RESCHAD-SCHILLINGs Fall und schwere hämorrhagische Enterocolitis (HITTMAIR) vervollständigen das Bild. Auf die histologischen Befunde dieser Entzündungsprozesse wird noch einzugehen sein.

Was nun die *makroskopische Beschaffenheit der übrigen inneren Organe*, insbesondere der des hämatopoetischen Systems betrifft, so ist, wenn die Bezeichnung „Leukämie“ zu Recht besteht, mit leukämischer Hyperplasie von Knochenmark, Leber, Milz, Drüsen und darüber hinaus mit leukämisch-infiltrativen Prozessen in allen Organen zu rechnen.

Hyperplastisches Knochenmark, Lebervergrößerung bis zum Gewicht von 2250 g (OSGOOD), Milztumor und mehr oder weniger generalisierte Lymphdrüsenanschwellungen werden denn auch von der Mehrzahl der Autoren gefunden (z. B. SCHILLING, WYSCHEGORODZEWA, HITTMAIR, OSGOOD, BÖHNE-HUISMANS, KLUMPP-EVANS, BOCK-WIEDE u. a.). Indessen fehlt es an typischen Fällen von klinischer Monocytenleukämie nicht, in denen Drüsenanschwellungen sowie Milztumor auch pathologisch-anatomisch vollkommen zurücktreten, so in den Fällen FLEISCHMANNs und MARCHAL-LEMOINES u. a. oder nur eine geringe Drüsenhyperplasie besteht (KLUMPP-EVANS u. a.). So ist, um das Bild der leukämischen Systemerkrankung makroskopisch-anatomisch zu vervollständigen, nur mehr der Nachweis generalisierter Infiltrationen im Mesenchym aller übrigen Körperorgane zu erbringen.

Auch diese finden wir in nahezu allen Fällen verzeichnet, und es würde eine Aufzählung einzelner pathologisch-anatomischer Bilder keine grundsätzlichen Abweichungen gegenüber den Befunden bei den anderen Leukämieformen zutage fördern. Neben den diffusen oder knötchenförmigen in Magen, Darm, Niere, Herz, Lungen, Haut und serösen Häuten wären allenfalls tumorartige Bildungen (HAWSKLEYs Ovarialtumor und BÖHNE-HUISMANS' Tonsillentumor) als besondere Vorkommnisse hervorzuheben. Im übrigen ergibt sich aber aus allem die Feststellung, daß das makroskopische Bild der Monocytenleukämie pathologisch-anatomisch im wesentlichen dem der Leukämien allgemein entspricht, worauf MERKLEN-WOLF mit Recht grundsätzlich hinweisen.

Pathologische Histologie.

Die Histopathologie der Monocytenleukämie muß heute — wie auch in den Ausführungen des hämatologischen Teils zum Ausdruck kommt — als einer der wichtigsten Ausgangspunkte und zugleich Kernpunkte der ganzen Monocytenfrage angesehen werden. Die vergleichende Betrachtung klinisch-hämatologisch auftretender monocytärer Reaktionszustände und der zu ihnen gehörigen histologischen Befunde bietet allein die Möglichkeit, Proliferationsort und Entwicklungsmechanik dieses Zellsystems aufzuklären.

Einen wichtigen Einschnitt in der Entwicklung der ganzen Frage stellt nun zweifellos die RESCHAD-SCHILLINGSche Beobachtung des ersten Falles von Monocytenleukämie dar; war sie doch Veranlassung dazu, den miteinander streitenden Auffassungen von der myelogenen und lymphogenen Monocytenherkunft endgültig eine dritte gegenüberzustellen, die eine völlige Selbständigkeit des Monocytensystems postulierte. Fraglos haben nun fast alle weiteren histologischen Untersuchungen dieser neuen Leukämieform mehr und mehr dahin gedrängt, dem R.E.S. die Rolle der Matrix für die mononucleären Zellen zuzuteilen; ja, die Auffassung, daß dieses System, in einen verstärkten Proliferationszustand versetzt, allein verantwortlich für das vermehrte Auftreten der Monocyten und ihrer Vorstufen im Blut zu machen sei, hat sogar die Nomenklatur entscheidend beeinflusst: Es trat an die Stelle der hämatologischen Bezeichnung „Leukämie“ vielfach der histopathologische Begriff der *Reticulose* bzw. *Reticulo-Endotheliose*, bei der das Attribut „aleukämisch“ oder „leukämisch“ lediglich sich auf die cytologischen Befunde im strömenden Blut bezog. Nebenfolge dieser pathologisch-anatomischen Diskussion war nun eine immer weitergehende Differenzierung einzelner morphologischer Zustandsbilder: Man glaubte Reticulosen, Endotheliosen, Reticulo-Endotheliosen und diese wiederum in leukämische und aleukämische Formen trennen zu müssen, ein Vorgang, der der Klärung der Leukämiefrage im allgemeinen und der der Monocytenleukämie im besonderen nicht wesentlich förderlich gewesen ist.

Von großer Bedeutung für die Entwicklung der Monocytenfrage war dabei zweifellos die durch ASCHOFF inaugurierte Heraushebung des R.E.S. als eines proliferativ-cytologisch und stoffwechselfähig zu besonderen Leistungen befähigten Zellsystems, das ein differenziertes — „aktives“ — Mesenchym darstellte. Die Einzelheiten dieser Frage sind bekannt.

Der Versuch, aus diesem R.E.S. — und nur aus ihm — die Monocytenentwicklungsmäßig abzuleiten, mußte einerseits zur streng trialistischen Auf-

fassung der Leukopoese führen; andererseits ergaben sich aus ihm in der Folgezeit überraschende neue Schwierigkeiten: Leukämien mit Übergang von myeloischer zu monocytärer Reaktion, von lymphatischer zu monocytärer, Nebeneinander von myeloischer und monocytärer Proliferation im histologischen Befund mußten zu unüberwindlichen Widersprüchen gegen diese Theorie werden. Das System der Leukämien wäre nicht mehr zu halten gewesen. Wir sind der Ansicht, daß diese Sachlage bei der Erörterung der pathologisch-histologischen Befunde der Monocytenleukämie von vornherein besonders zu berücksichtigen ist.

Auf die Schwierigkeiten übrigens, die sich dem direkten Beweis der Abstammung der Monocyten aus Zellen des R.E.S. entgegenstellen, machen BÖHNE und HUISMANS mit Recht aufmerksam: Bei der Darstellung der Monocyten im Gewebsschnitt zerstört die Fixierung wichtige typische Merkmale, so die Chromatinstuktur und die Granulation. Kernform, Phagocytose und Oxydasereaktion dürften zur Identifizierung der Monocyten nicht ausreichen. Da lebhaftige Zell-tätigkeit (Wucherung, Veränderung des Zellbaues, Ablösungsvorgänge) auch im Rahmen der Stoffwechseltätigkeit des R.E.S. zu beobachten seien, ohne daß die Zusammensetzung des peripheren Blutes sich ändert, sei die Beziehung zwischen Reticulo-Endotheliosen mit normalem Blutbild und den echten Monocytenleukämien doch vorerst nicht zu klären. Es lasse sich Stoffwechsel- und blutbildende Funktion des R.E.S. einstweilen morphologisch nicht trennen.

Wir halten auch diese Feststellung für besonders wichtig und notwendig für eine kritische Bewertung der nun zu erörternden histologischen Befunde.

Die *Probeexcision einer Hautpapel* — wie sie MERCER als Efflorescenz der monocytär-leukämischen Dermatose beschreibt, zeigt folgendes Bild: In tieferen Coriumlagen, diffus zwischen kollagenen Fasern und knotenförmig um Blutgefäße, Nerven, kleine Muskelbündel und Talgdrüsen herumgelagert, finden sich massenhaft monocytäre Zellen, deren Struktur den Blutmonocyten außerordentlich ähnelt. Bisweilen zeigen sie Phagocytosen von Erythrocyten und bemerkenswerterweise auch Lymphocyten. Hier und da scheinen sie sich aus der Adventitia der Gefäße heraus zu entwickeln, gelegentlich auch per diapedesin das Gefäß zu verlassen. Deutliche Schwellung der Endothelien der Blutgefäße und Lymphkanäle. In einem zweiten Fall findet er besonders viel basophile monocytäre Elemente mit zahlreichen Mitosen, während Granulocyten nur sehr spärlich vorhanden sind. Die so geschilderten Infiltrationen erstrecken sich oft auch bis in das subcutane Fettgewebe hinein, unabhängig von den Gefäßen. MERCER hält die autochthone Produktion dieser Elemente für sicher und lehnt eine Infiltration vom Blut her ab.

In ähnlicher Weise sind auch in einem Fall von SANNICANDRO die Hautgefäße von einem Mantel monocytärer Zellen umgeben, sowie die Haarfollikel und Schweißdrüsen. SANNICANDRO hält die Adventitiazellen für vornehmlich an der Proliferation der Monocyten beteiligt und spricht von einer Aktivierung des R.E.S. der Haut.

Diesen Feststellungen schließen sich im wesentlichen auch die Befunde von RESCHAD-SCHILLING, OSGOOD, WYSCHEGORODZEWA, KLUMPP-EVANS, WITHBY-CHRISTIE, SYDENSTRICKER-PHINICY an. *Stets ist charakteristisch die Anlehnung von Infiltraten großer einkerniger Zellen an Gefäße, Drüsen, Muskelfasern, Nervenfasern* usw. Auf einige besondere Beobachtungen sei dabei noch hingewiesen. So betonen WITHBY-CHRISTIE das Fehlen jeglicher Reticulumzellproliferation

und irgendwelcher Desquamation von Histiocyten in das strömende Blut hinein. BINGEL kann in seinem Fall nur lymphomartige Rundzellenhaufen in der Haut finden, eine Identifizierung der Zellen als Monocyten ist ihm also nicht möglich. Schwierigkeiten der Zelldifferenzierung ergeben sich auch im Falle WYSCHEGORODZEWA, wo teils undifferenzierte, teils myeloblastenähnliche Formen die Infiltrate zusammensetzen.

Intra vitam hat auch BYKOWA an 2 Fällen, die er als reticulo-endotheliale Leukosen der Haut auffaßt, excidierte Hautknötchen histologisch untersucht. Er fand eine Wucherung großer einkerniger Zellen mit langen Fortsätzen, die untereinander in Verbindung standen. Hier und da waren auch Übergangsformen von diesen „Fortsatzzellen“ zu den im Blut nachgewiesenen großen monocytären zu sehen. Wiederum Lokalisation der Wucherung um Talg-, Schweißdrüsen und Haarbälge herum.

Sahen wir in den *Schleimhautveränderungen* Manifestationen des agranulocytären Zustandes, so muß auch hier ein charakteristischer mikroskopischer Befund zu erwarten sein.

Auf ein solches typisches Bild einer Rachennekrose ihres Falles macht WYSCHEGORODZEWA aufmerksam: Die bis zur Muscularis reichende Nekrose läßt jede entzündliche granulocytäre Grenzreaktion in ihrer Umgebung vermissen. Es finden sich hier lediglich große einkernige basophile Rundzellen von dem gleichen Aussehen, wie in den Leber-, Milz- und Knochenmarkinfiltraten. In der Nekrose selbst massenhaft Bakterien. Nach OSGOOD sind auch die immer wieder beschriebenen Zahnfleischschwellungen bedingt durch leukämische Infiltration der Schleimhaut, in der es dann später zur Ulceration kommt. Bezüglich der im Dünndarm, weniger im Dickdarm beobachteten Ulcera der Fälle WYSCHEGORODZEWA, ORR, BINGEL, RESCHAD-SCHILLING, HITTMANN liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch hier kommt es zur monocytär-leukämischen Proliferation, die sich offenbar vorzugsweise im lymphatischen Apparat des Dünndarmes lokalisiert und dann zu sekundärer Nekrose führt. So können durchaus typhusähnliche Bilder entstehen wie im Fall BINGEL, in dem vom Verfasser selbst der Vergleich gezogen wird. Hier wurden sogar in der ersten Phase der Erkrankung Typhusbacillen nachgewiesen und klinisch Typhus angenommen. Erst dann entwickelt sich bei negativem Bacillenbefund das klinische Bild der Monocytenleukämie.

Den Versuch, die unmittelbare Entstehung der Monocyten aus fixen Reticulumzellen der *Milz* und *Lymphdrüsen* und ihren Sinus- und Gefäßwandzellen anatomisch zu belegen, unternimmt eine Reihe der Autoren. Vergleichen wir *einige charakteristische Befunde*, wie sie in *Milz und Lymphknoten* erhoben werden.

RESCHAD-SCHILLING:

In der Milz hochgradiger Schwund des lymphatischen Gewebes. An seiner Stelle massenhaft große einkernige Zellen vom „Splenocytentyp“, die oxydasenegativ sind. Sie ähneln sehr den Monocyten des Blutes. Erythropoese fehlt fast völlig; auch einzelne myeloische, oxydasepositive Herde sind vorhanden. Keine Übergänge zwischen myeloischen und monocytären bzw. splenocytären Elementen. Ein Milzausstrich zeigt fast nur große einkernige Splenocyten.

Bemerkenswert unterscheidet sich hiervon der Befund in einer Mesenterialdrüse:

Interfollikuläres Gewebe in normales myeloisches Gewebe umgewandelt mit stark positiver Oxydasereaktion. In den Blutgefäßen wiederum große einkernige, meist oxydase-negativ. Keine Übergänge zwischen beiden Zellformen.

UGRUMOV:

In der großen Milz Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch stark gewucherte einkernige Pulpazellen, die sich abrunden und in die Blutbahn abstoßen. Im Lymphknoten Ersatz des lymphatischen Gewebes durch ähnliche, auch oxydasenegative Zellen.

WYSCHEGORODZEWA:

Lymphoides Gewebe der Milz durch große einkernige basophile Zellen, deren Struktur sehr den Myeloblasten ähnelt, ersetzt. Auch im Sinus und Pulpa solche Anhäufungen. Schwellung der Reticulumzellen, die sich zum Teil lösen aus ihrem Verbands. Trotz morphologischer Ähnlichkeit mit myeloischen Elementen alle Zellen oxydasenegativ.

Der gleiche Befund in einem Bronchiallymphknoten.

BINGEL:

Follikel der Milz von einem von der Pulpa her vordringenden Gewebe komprimiert und unregelmäßig gestaltet. Oxydasenegativ. Keine Zwischenformen zwischen Follikel und Pulpawucherungszellen.

WITHBY-CHRISTIE:

Auch hier starke Reduktion des Lymphgewebes bis auf kleine Herde, die den MALPIGHI-schen Zentren entsprechen. Mannigfaltige Zellformen, ovaler, zum Teil nierenförmiger oder gekerbter Kern, deutliches Protoplasma, eine große Anzahl der Zellen granuliert. Auch Eosinophile und Neutrophile.

SANNICANDRO:

Lymphfollikel einer Drüse durch homogene Zelleinlagerungen von vorwiegend reticulo-endothelialen Zellen (Hämocytoblasten, Plasmazellen usw.) durchsetzt.

BOCK-WIEDE:

Hochgradige Wucherung des Milz- und Lymphknotenreticulums, weniger der Endothelien in Milz und Lymphknotensinus, dessen hämatopoetische Tätigkeit in allen Phasen zu sehen ist. Auch adventitielle Zellen nehmen Teil an der Aktivierung.

EWALD:

Starke Reticulumzellwucherung in der Milz mit Verdrängung der Follikel. Wenige Granulocyten und Plasmazellen.

GITTINGS-HAWSKLEY:

Verkleinerung der Lymphknoten. In der Pulpa massenhaft Monocyten sowie Zellen, bei denen die Entscheidung Lymphocyt oder Monocyt Schwierigkeiten bereitet. Starke Schwellung der Reticulumzellen, deren Kernstruktur den Monocyten ähnelt.

Und so ließen sich gleichlautende Befunde in großer Zahl anfügen. *Das Gemeinsame muß in allen Fällen in der ausgedehnten Wucherung großer einkerniger Zellen im Gebiete des Reticulums und besonders in der Nähe von Gefäßen gesehen werden, wodurch es zu starker „Verdrängung“ des lymphatischen Gewebes kommt. Die Mehrzahl der Autoren sieht hierin einen Aktivierungsvorgang des R.E.S., das wieder zur Blutbildung befähigt wird und dessen so mobilisierte Zellen als Monocyten die Blutbahn betreten. OSGOOD besonders glaubt, auch in den Infiltrationen feinere Differenzierungen in Monocyten, Prämonocyten und Monoblasten treffen zu können, ähnlich wie er sie im strömenden Blut vornimmt.*

Einen genaueren Einblick in diese hämatopoetische Tätigkeit des R.E.S. sollen die sehr vollkommen wiedergegebenen histologischen Schnitte des Falles SWIRTSCHESKAJA vermitteln, die in der Milz folgende Veränderung zeigen: Fehlen der Lymphknoten — bindegewebige Umwandlung und Verdichtung des Stromas — Nekroseherde — Erweiterung der Sinus — Veränderung der wandständigen Endothelien unter Abrundung und Abstoßung ins Sinuslumen. Gleiches Aussehen der Sinusendothelien und der ins Lumen abgestoßenen Zellen quoad Färbung. Pigmentgehalt und Oxydasereaktion, die negativ ausfällt. Verfasser

kommt zu dem Schluß, daß das Wesen der monocytär-leukämischen Reaktion in einem krankhaften Vorgang am Endothel mit Loslösung und nachfolgender Vermehrung zu sehen ist, während die fixen Zellen noch keine mitotische Teilung aufweist. Alles spreche dafür, daß die Milz bzw. das Sinusendothel der Sitz einer endothelialen Zellwucherung sei.

Gegenüber diesen auffälligen eingehend studierten Verhältnissen in Milz und Lymphknoten treten die *Veränderungen in der Leber* an Ausdehnung etwas zurück und lassen weniger strikte Schlüsse auf die histogenetischen Vorgänge des monocytären Proliferationsprozesses zu. Wir finden von der Mehrzahl der Autoren auch hier meist auf das Gebiet der GLISSONSchen Kapsel beschränkte Infiltrationen mit den gleichen großen einkernigen Zellen mitgeteilt (UGRIOMOV, FLEISCHMANN, WYSCHEGORODZEWA, OSGOOD, GITTINS-HAWSKLEY, KLUMPP-EVANS, LEVINE, GRENET). Meist sind die Infiltrate wie bei der lymphatischen, selten wie bei der myeloischen Leukämie angeordnet. Auch hier scheint ein reger Proliferationszustand von wandständigen Endothelien und adventitiellen Zellen vorzuliegen. Die KUPFFERSchen Sternzellen werden häufig geschwollen und bisweilen auch vermehrt angetroffen (z. B. WYSCHEGORODZEWA, SWIRTSCHESKAJA, UGRIOMOV, BOCK-WIEDE). In anderen Fällen (BÖHNE-HUISMANS) steht ganz im Vordergrund eine Vermehrung der Reticulumzellen. Die Möglichkeit jedoch, direkte Ablösungsvorgänge von fixen Gefäßwandzellen und Reticulumzellen und ihre Umwandlung in Monocyten des Blutes, mit denen die Capillaren oft vollgestopft erscheinen, nachzuweisen, kommt in den Befunden nicht zum Ausdruck. Bemerkenswert sind ferner häufig zentrale Nekrosen der Läppchen (GRENET u. a.). Auch hier in der Leber finden sich in einzelnen Fällen sichere myeloische Herde neben den monocytären Proliferationen.

Was das *Knochenmark* betrifft, so ergab bereits der Fall RESCHAD-SCHILLING die gegenüber dem hämatologischen Befund überraschende Tatsache, daß hier eine *reichliche myeloische Metaplasie* bestand, während in den Gefäßen große Mononucleäre und Übergangsformen vorherrschen. Es wurde bereits auf den gleichen Befund in einer Lymphdrüse des Falles aufmerksam gemacht. Erythropoese nur gering. Die Oxydasereaktion fiel im Mark selbst überwiegend positiv aus, während die großen Einkernigen negativ reagierten.

Bei WYSCHEGORODZEWA besteht die Hauptmasse der Knochenmarkzellen auch aus einkernigen basophilen myeloblastenähnlichen Zellen, die fast alle oxydasepositiv waren.

Myeloische Herde im Mark beschreibt auch SWIRTSCHESKAJA.

Bei FLEISCHMANN ergab die *Knochenmarkpunktion* intra vitam reichlich mononucleäre Zellen, die postmortal nicht mehr zu finden waren und myeloischer Wucherung Platz gemacht hatten. Ob eine Umwandlung stattgefunden hatte von Monocyten zu Myelocyten, vermochte FLEISCHMANN nicht zu entscheiden.

Im Knochenmarkpunktat finden sich bei LAWRENCE-JOSEY und YOUNG hauptsächlich myelocytäre Elemente, daneben aber auch reichlich Monocyten. Einige von ihnen haben epitheloiden Charakter.

BOCK-WIEDE sehen in ihrem Fall das Wesentliche in einer ausgedehnten Aktivierung adventitieller und in der weiteren Gefäßumgebung gelegener histiocytärer Zellen in Milz, Leber, Pankreas, Nieren, Nebennieren, mehr Reticulumzellwucherung als Endothelproliferation, sie finden aber das Knochenmark frei. Auch EWALD betont die dichte Reticulumwucherung mit Ablösung und

Neubildung von Stammzellen, ebenso MERKLEN-WOLFF. Ganz besonders stark ist die Reticulumzellwucherung in dem Fall BÖHNE-HUISMANS. Sie fanden, wie in anderen Organen, auch im Knochenmark enorme Reticulumzellvermehrung. Kernteilungen häufig, zwischen den Reticulumzellen große einkernige Elemente, frei in Gruppen liegend, die rein morphologisch den Blutmonocyten sehr ähnlich und oxydasenegativ waren. Sie lagen gehäuft in der Umgebung der Capillaren. BÖHNE und HUISMANS glauben im Knochenmark mit Sicherheit Umwandlung solcher Reticulumzellen in Monocyten nachweisen zu können, was ihnen in den gleichartigen Wucherungen der anderen Organe nicht gelang. Die amerikanischen Autoren (LEWINE, SYDENSTRICKER, DAMESHEK, GITTINS-HAWSKLEY, KLUMPF-EVANS, OSGOOD u. v. a.) sind sich im allgemeinen einig in der Feststellung, daß das wesentliche des Knochenmarkbefundes eine massive Proliferation von monocytären Zellen ist, die in wichtigen morphologischen Eigenarten mit den Blutmonocyten identisch sind.

Ganz aus dem Rahmen fällt ein Fall von MARCHAL-LEMOINE-BLOCK-MICHEL. Bei exzessiver Monocytose im Blut, Fehlen von Milztumor und Lymphdrüenschwellungen und ausgesprochen chronischem Verlauf folgender Befund: In Lymphdrüsen wie im Knochenmark starke lymphocytäre Proliferation, neben der die monocytäre stark zurücktritt und im wesentlichen in den Gefäßen zu finden ist.

Die *Histologie der übrigen Organe* ergibt nach dem Gesagten grundsätzlich *keine neuen Gesichtspunkte*: In wahlloser Weise treten im Interstitium der parenchymatösen Organe (Niere, Pankreas, Prostata, Hoden, Herz, Lungen usw.) die gleichen zelligen Wucherungen auf, immer im Anschluß an den Gefäßbindegewebsapparat. In gleicher Weise zeigt auch der von BÖHNE-HUISMANS beschriebene Tonsillentumor histologisch eine enorme Reticulumzellwucherung wie im Knochenmark und erweisen sich die Ovarialtumoren des Falles GITTINS-HAWSKLEY als aus massenhaft gewucherten reticulo-histiocytären Zellen bestehend — 2 Fälle, in denen die leukämische Proliferation direkt einen blastomartigen Charakter anzunehmen scheint.

Fassen wir die histologischen Befunde zusammen, so ergibt sich aus ihnen über alle Unterschiede der einzelnen Bilder hinweg als *gemeinsamer Vorgang* folgendes: Es kommt bei der Monocytenleukämie in sämtlichen Organen des Körpers, in denen ein zu zelliger Reaktion fähiges Mesenchym vorliegt, insbesondere in den eigentlichen hämatopoetischen Organen zu einer pathologisch gesteigerten Zellproliferation. Diese spielt sich in der Regel in der unmittelbaren Nähe von Blutgefäßen, Lymphräumen und Lymphgefäßen aber auch im Bindegewebe schlechthin ab, hier in der Umgebung von Nerven, Muskelfasern, Drüsen usw. Die Mitbeteiligung von Endothelien, Adventitiazellen, histiocytären und retikulären Elementen an dem Wucherungsvorgang kann als gesichert gelten. Das Maß der Beteiligung einzelner Zellarten ist von Fall zu Fall wechselnd. Neben zelliger Hyperplasie muß aber auch mit anderen Vorgängen produktiver und regressiver Art gerechnet werden (fibroplastische Tätigkeit und Nekrosenbildungen), wenn die Gesamtheit der geweblichen Alterationen erfaßt werden soll. Das Resultat der Aktivierung des bindegewebigen und endothelialen Zellapparates ist häufig eine überstürzte Ausschwemmung von monocytären Zellen in das Blut, in ihren einzelnen Entwicklungsstufen, deren letzte der reife Blutmonocyt darstellt. Der Versuch, den Übergang einzelner Zellarten, sei es der

Endothelien, der Reticulumzellen, der Histiocyten usw. in Monocyten histologisch zu erfassen und so die Herkunft der Monocyten aus einer scharf begrenzten Zellkategorie abzuleiten, ist mit großer Vorsicht aufzunehmen. Von besonderer Bedeutung ist unseres Erachtens das gerade bei der Monocytenleukämie beobachtete gleichzeitige Auftreten myeloischer und monocytärer, ja auch lymphocytärer Hyperplasie, daß nur durch die Tätigkeit einer pluripotenten, zur Differenzierung nach jeder Richtung hin befähigten Mesenchymzelle zu erklären sein dürfte.

Auf eine wichtige Frage ist im Anschluß hieran noch einzugehen.

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der klinisch-hämatologischen Befunde und der Histopathologie der Monocytenleukämie wird es notwendig sein, eine *Reihe von Fällen, in denen es ebenfalls zu generalisierter Wucherung des sog. R.E.S. kommt, vorerst vom typischen monocytär-leukämischen Bild abzutrennen*. Es sind dies die Reticulosen und Reticulo-Endotheliosen schlechthin. Wir haben hier zweifellos mit gewissen Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu rechnen, da mannigfaltige anatomische Bilder beobachtet werden. Eine einseitig klinisch-hämatologisch oder rein anatomisch-histologische Betrachtung wird nicht zum Ziel führen.

Es ist hier besonders auf Fälle hinzuweisen, wie den von SACKS kürzlich beschriebenen: Bei einem 51jährigen Mann kommt es zu hämorrhagischer Diathese, Leber-Milz- und vereinzelter Lymphdrüsenanschwellung. Im Blut werden neben sekundärer Anämie eine normale Leukocytenzahl und nur 28% monocytäre Zellen gefunden. Anatomisch: Granulomartige Knoten in der Leber, in deren Sinusoiden sich große einkernige Zellen neben zahlreichen STERNBERG'schen Riesenzellen finden. Die Milz zeigt Ersatz der Lymphocyten durch Einkernige und Riesenzellen. Destruierenden Charakter besitzt die Wucherung im Rippenmark, aus dem sie an einer Stelle durch das Periost in die Umgebung hindurchbricht.

Also Fehlen eines leukämischen Blutbildes bei histologisch granulomartiger Systemwucherung. Keine Monocytenleukämie!

Immer wieder finden naturgemäß solche und ähnliche Fälle Eingang in die Literatur der Monocytenleukämie, da hier die Systemerkrankung des R.E.S. so in den Vordergrund der Betrachtung getreten ist.

Auch der Fall TSCHISTOWITSCH-BYKOWA gehört hierher, der bei normaler Leukocytenzahl und Fehlen von Blutmonocytose eine ausschließlich aus retikulären Stromazellen bestehende Wucherung besonders in dem Lymphknoten und der Milz, weniger im Knochenmark darbietet. In der Leber wiederum zahlreiche „Reticulome“. Die Verfasser bezeichnen den Fall als aleukämische Reticulo-Endotheliose. Da bei normalem Blutbild klinisch Fieber, hämorrhagische Diathese und Nekrosen fehlen, fällt es schwer, hierin eine aleukämische Form der Monocytenleukämie zu sehen und nicht eine gesonderte Systemerkrankung.

Schwierigkeiten bereitet die Einordnung des Falles LETTERER: 6 Monate altes Kind; fieberhafte Allgemeinerkrankung mit eitriger Ostitis media, Hautgangrän, allgemeinen Drüsenanschwellungen, Leber- und Milzanschwellung, Blutungen. 26000 Leukocyten, 8% Monocyten. Anatomisch großzellige Wucherung in der Milz, in den Lymphdrüsen und in der Haut. Hier Blutungen und Nekrosen. Knochenmark wenig beteiligt. Mikroskopisch systematische Proliferation der Reticulumzellen, in der Haut von der Adventitia ausgehende Wucherung. Beurteilung: Aleukämische Reticulose.

Und weiter ein Fall von KRAHN:

5jähriges Mädchen, fieberhafte, 6 Monate verlaufende Allgemeinerkrankung. Allgemeine Drüenschwellungen. Die anfängliche Leukocytenzahl von 3000 sinkt auf 500 ab. 80% große Lymphocyten. Anämie. Klinische Diagnose: Sepsis mit aregenerativer Anämie. Aleukämische Lymphadenose. Anatomisch: Eiterungen in Nieren, Nierenbecken, Lungen. Blutungen. Drüsenhyperplasie. Splenoides Knochenmark. Mikroskopisch: Starke reticulo-endotheliale Reaktion in der Milz und in den Lymphknoten, weniger in der Leber. Auch in Nieren, Lungen, Tonsillen usw. der gleiche Befund. Deutung: Myeloische Insuffizienz bei Sepsis, die zu ungewöhnlicher reticulo-endothelialer Reaktion geführt hat.

KRAHN nimmt nun zur Frage der Monocytenleukämie bzw. der monocytären Reticulo-Endotheliose einen ganz extremen Standpunkt ein und lehnt auch die für uns typischen Fälle von Monocytenleukämie von RESCHAD-SCHILLING, FLEISCHMANN, EWALD, BINGEL und auch den von LETTERER vollkommen ab. Es handelte sich hier nur um Systemreaktionen des reticulo-endothelialen Zellapparates auf eine sepsisartige Allgemeininfektion. Die Divergenz der Meinungen ist also groß.

Berücksichtigen wir aber die Tatsache, daß wir hier — bei den Reticulosen — alle Übergänge zu granulomartigen, Lymphogranulom- und Lipoidose (Gaucher-) ähnlichen Bildern finden (Vergleiche, die von den Autoren oft selbst angestellt werden), so erscheint eine Einbeziehung aller dieser Formen in die Monocytenleukämie, die Annahme von „aleukämischen“ Zuständen sehr gewaltsam. Wir glauben jedenfalls, vorerst an der Scheidung der eigentlichen Monocytenleukämie von den Reticulosen im weiteren Sinne festhalten zu müssen.

Die endgültige Entscheidung über diese Fragen wird auch unseres Erachtens kaum von weiterer histologischer Differenzierung zu erwarten, sondern eher eine Sache der ätiologischen Forschung sein.

IV. Bakteriologische und serologische Befunde.

Jede ätiologische Betrachtung der Leukämien hat immer wieder zu dem Versuch geführt, bakteriell-infektiöse Ursachen heranzuziehen und im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten (Exsudate, Eiter usw.) Erreger nachzuweisen bzw. durch das Studium der Mundflora zu greifbaren bakteriologischen Ergebnissen zu gelangen. Die Betrachtung der heute darüber bekannten Tatsachen ergibt nun allerdings, daß mit den bisher angewandten Methoden in dieser Frage keine Klärung zu erzielen war. Was die Befunde bei der Monocytenleukämie angeht, so ist darüber folgendes zu sagen: *Blutkulturen* fallen in nahezu allen Berichten negativ aus (FLEISCHMANN, BINGEL, WYSCHGORODZEWA, DAMASHEK, MERKLEN-WOLF, FARRAR und CAMERON, SYDENSTRICKER, BÖHNE-HUISMANS, LAWRENCE, BOCK-WIEDE u. v. a.), auch wenn sie mehrfach angesetzt wurden. Im Fall WYSCHGORODZEWA, der Staphylokokken und hämolytische Streptokokken im Rachenabstrich aufwies, fielen auch tierexperimentelle Impfversuche ohne verwertbares Resultat aus. KLUMPP-EVANS finden die Blutkultur bis kurz vor dem Tode steril, dann wurde *Coli* nachgewiesen.

Ebensowenig sind die allerdings zahlreichen positiven, aber vielfältigen Befunde im Rachenabstrich zu verwerten. Hier ist vor allem die Fusospirillose zu erwähnen, die im Zusammenhang mit den nekrotisierend-membranösen Schleimhautveränderungen der Mundhöhle des öfteren diskutiert wurde. So finden fusiforme Stäbchen und Spirillen in Abstrich und Kultur LEWINE, CHRISTIE, KLUMPP-EVANS, LAWRENCE und zahlreiche andere Autoren. Sie

kommen aber übereinstimmend zu der Auffassung, daß dem Befunde keinerlei differentialdiagnostische und ätiologische Bedeutung beizumessen ist, zumal er auch bei anderen akuten Leukämieformen, bei der lymphoidzelligen Angina, und einer Reihe anderer entzündlicher Reaktionszustände der Mundschleimhaut und der Tonsillen zu erheben ist. Auch dem Nachweis der verschiedenen Kokkenarten und Eitererreger im Rachenschleim und Tonsillarabstrich kommt keine Bedeutung zu; genannt seien die Angaben von DUBINSKAJA: Diplostreptokokken, grampositive Diplokokken, WYSCHEGORODZEWA: Staphylokokken und hämolytische Streptokokken, FORD-PARSONS: Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus haemolyticus. Die Aufzählung ließe sich beliebig durch die immer wiederkehrenden uncharakteristischen Befunde vermehren. Ein Sonderfall präsentiert sich in dem von JULLARD beschriebenen Krankheitsverlauf, in dem eine typisch diphtherische Entzündung die Rachenorgane befällt, während das anfänglich akut monocytär-leukämische Blutbild terminal in einen agranulocytären Zustand übergeht. Der primär als klinische Diphtherie behandelte Fall wies positiven Di.-Bacillenbefund auf. Ob es sich hier wirklich um klinische Diphtherie mit einem virulenten Diphtheriebacillus gehandelt hat, ist schwer zu beweisen. Die pathologisch-anatomischen Befunde (eigenartige pulmonale Nekrose, Milztumor) sprechen kaum in dem Sinne.

Es ist noch auf die in den leukämischen Hautveränderungen bisweilen nachzuweisenden Erregern einzugehen, die schon kurz oben erwähnt wurden. Hier scheinen vor allen Dingen staphylogene *Sekundärinfektionen* (OSGOOD, ORR) der monocytären Infiltrate eine Rolle zu spielen; in einem Fall (KLUMPP-EVANS) ist es der Bacillus pyocyaneus, der in einem Uleus in der Knöchelgegend nachgewiesen wird.

So können bei allen im Ablaufe der Monocytenleukämie auftretenden *sekundären Komplikationen* (Eiterungen, Pleuritiden, Perikarditiden, Nebenhöhlenaffektionen, Meningitiden usw.) die verschiedensten bakteriologischen Ergebnisse gewonnen werden. Wir vermögen nichts mehr darin zu sehen, als das Versagen der bactericiden Abwehrkräfte der Körpergewebe allgemein gegenüber jeglicher Bakterieninvasion, vorzugsweise bedingt durch die schwere Störung im leukocytären Abwehrapparat.

Abschließend wäre noch auf einzelne *serologische Untersuchungen* einzugehen. Sie ergeben sämtlich nichts Positives. Wa.R. und alle Luesreaktionen fallen stets negativ aus (LAWRENCE, SCHILLING, BYKOWA, OSGOOD, DAMASHEK u. v. a.), Differentialagglutination (FARRAR-CAMERON) gegenüber verschiedenen Bakterienstämmen ebenfalls. Das gleiche gilt von FORSMANs Agglutination.

Wir sehen also alle bisherigen Versuche in der Richtung einer eindeutigen bakteriologischen Klärung der Ätiologie der Leukämie und der Monocytenleukämie im besonderen fehlgeschlagen. Dennoch bleibt die Fragestellung auch für die Zukunft weiter bestehen, können wir uns doch dem allgemeinen Eindruck, den bereits STERNBERG immer besonders von den akuten Leukämien gehabt und mehrfach ausgesprochen hat, nicht verschließen: Daß es sich hier für das Gros der Fälle doch wohl um eine spezifische Infektion mit einem eben zur Zeit noch nicht faßbaren Erreger bzw. Virus (?) handeln könnte. Der Typus des Erregers einerseits und die Reaktionslage des Organismus andererseits könnten dann richtunggebend für die Differenzierung der leukämischen Reaktion sein.

V. Prognose und Therapie.

Die **Prognose** ist, auch wenn in einzelnen sehr protrahiert verlaufenden Fällen, hier und da Hoffnung auf Stillstand auftaucht, nach nahezu allen Berichten als absolut infaust anzusehen und stellt demnach vorerst die Monocytenleukämie an die Seite der therapeutisch gleich aussichtslosen übrigen Leukämieformen. Nur FITZ-HUGH berichtet über Heilung im Falle eines Knaben mit dem ausgesprochenen Bilde einer Monocytenleukämie nach Aminopyrin.

Therapie. In erster Linie ist aus den Beobachtungen über die *Schädlichkeit operativer Eingriffe*, besonders im Gebiet des Nasen-Rachenraumes die Konsequenz zu ziehen, solche Maßnahmen strengstens zu vermeiden. Auch im Remissionsstadium wird äußerste Zurückhaltung am Platze sein, um akute Exacerbationen zu vermeiden. Die Bedeutung des Agranulocytosefaktors für die Leukämie wird auch die Ausschaltung von Medikamenten berücksichtigen lassen, die nach den heutigen Anschauungen agranulocytose-auslösend bzw. -fördernd wirken können, vor allem die Amidopyrinderivate. Im Vordergrund steht weiter wie bei den lymphatischen und myeloischen Leukämien die Bluttransfusion, die in vielen Fällen angewandt wurde (z. B. OSGOOD, WITHBY, LAWRENCE u. v. a.). Ihre Erfolge dürften allerdings hinter den bei anderen Leukämien erzielten noch zurückstehen, wie der allgemein rasche letale Ausgang zahlreicher Erkrankungen lehrt.

Ebensowenig überzeugend sind die Versuche mit Leberpräparaten, Eisen, Arsen, Nucleotrat, die kaum in der Lage sein dürften, den leukämischen Prozeß selbst zu beeinflussen. Bezüglich der hämorrhagischen Diathese, die bisweilen ganz im Vordergrund der Klinik steht, wird immer wieder auf hypertonische Lösungen, Organpräparate (CLAUDEN) und adrenalinähnliche Substanzen (Stryphon) zurückgegriffen werden, wenn nicht große Blutungen rein mechanische Stillung durch Tamponade verlangen. Auch hier wird aber der Erfolg vom schicksalsmäßigen Krankheitsverlauf abhängen.

Die *Röntgentherapie* ist recht häufig in der Literatur erwähnt (FLEISCHMANN, DUBINSKAJA-BAKALTSCHUK, OSGOOD, BÖHNE-HUISMANS, JOLTRAIN, LABBÉ-BOULIN-BALMUS, SWIRTSCHESKAJA, MARCHAL-BARGETON, LAWRENCE u. a.). MARCHAL und BARGETON halten die chronischen Formen der Monocytenleukämie für gut beeinflussbar bzw. die einzelnen Schübe derselben. Sie empfehlen in splenomegalen Fällen die totale Fernbestrahlung, in adenomegalen die lokale Drüsenbestrahlung. MARCHAL sah mit SOULIÉ und MAHOUDEAU eine lang andauernde Besserung eines 6 Jahre laufenden Falles. Beim Rezidiv allerdings trat Strahlenresistenz und rascher Tod ein. BÖHNE-HUISMANS' Fall mit Tonsillentumor reagierte anfänglich gut auf Bestrahlung; nach Milzbestrahlung trat Absinken der Monocytenzahl von 27 auf 3% ein. Aber auch hier Exitus letalis. Reduktion von Gesamtleukocytenzahl und Monocytenzahl bewirkte auch in FLEISCHMANNs Fall die Röntgenbehandlung. Ausgesprochene Verschlimmerung durch Röntgenstrahlen berichten DUBINSKAJA und LABBÉ-BOULIN-BALMUS; in letzterem Fall steigen Leukocytenzahl und Monocytenzahl rasch an. OSGOOD erwähnt auch eine Röntgenbestrahlung des erkrankten Zahnfleisches mit 1/20 HED.

Im ganzen ergibt sich die gleiche Situation wie bei den anderen Leukämien: Eine Kausaltherapie fehlt, und alle Maßnahmen werden lediglich symptomatischen Effekt haben, bzw. auf die allgemeine Verbesserung der Reaktionslage hinauslaufen.

VI. Schlußsätze.

Die *monocytär-leukämische* Reaktion ist neben anderen Leukosen als besonderer, wenn auch seltener auftretender leukämischer Zustand anzuerkennen.

Sie kann als hervorstechendes Merkmal das Krankheitsbild allein beherrschen, bisweilen jedoch gemeinsam mit einer anderen, z. B. der myeloischen Reaktionsform oder mit dieser alternierend auftreten. So kann es zum Übergang einer Leukämieform in die andere kommen, ohne daß direkte genetische Beziehungen zwischen den einzelnen Zellsystemen daraus zu folgern sind.

Die Entstehung der das Blutbild beherrschenden monocytären Zellen basiert auf Zellwucherungen hauptsächlich in Knochenmark, Leber, Milz und lymphatischen Organen sowie auch in der äußeren Haut. Als Matrix für die Proliferation ist hier allenthalben der mesenchymale Zellapparat des Gefäßbindegewebsystems anzusehen.

Folge der entstehenden Wucherungen ist in den lymphatischen Organen eine in der Regel erhebliche Zurückdrängung des lymphatischen Gewebes.

Die Wucherungen können teilweise direkt tumorartigen Charakter annehmen, so daß die Bezeichnung „Monocytom“ bzw. „Monoblastom“ gerechtfertigt erscheint.

Das reticuloendotheliale System ist bei der monocytär-leukämischen Reaktionsform in den verschiedenen Fällen nicht einheitlich beteiligt. Es können beispielsweise in der Milz intensive Reticulumzellwucherungen mit Nekrose sowie Bindegewebsentwicklung Platz greifen, während ebendort die Uferzellen, die Sinusendothelien ebenso wie die KUPFFERSchen Zellen der Leber keine Mitosen aufweisen. Auch der Proliferationszustand der reticulären und endothelialen Elemente des Knochenmarks wechselt durchaus.

Diese Verschiedenheit der Befunde legt daher den Gedanken nahe, das Wesentliche des monocytär-leukämischen Prozesses in einer allgemeinen Aktivierung verschiedenster mesenchymaler Elemente zu sehen. Dieses „aktive Mesenchym“ — Endothelien, Adventitiazellen, Reticulumzellen, Histiocyten, Fibrocyten usw. — erwacht zu spezifischer hämatopoetischer Tätigkeit, und zwar an verschiedenen Orten in ganz verschiedenem Grad. Das Resultat ist die Ausschwemmung monocytärer Zellen in allen Entwicklungsstufen in leukämischem Ausmaß.

Die anderen Stammzellen nahestehenden unreifen monoblastenartigen Vorstufen können unter dem Einfluß besonderer Reize ihre normale Entwicklungsrichtung verlieren, und es können ihre Abkömmlinge mit morphologischen Teilkriterien der myeloischen oder lymphatischen Reihe ausgestattet werden, so daß ihre Einreihung in die normalen Entwicklungslinien unmöglich wird. Man hat dann im Blutbild systematypische Zellen vor sich.

Diese Beobachtung und die Tatsache des möglichen Systemwechsels (myeloisch \longleftrightarrow monocytär, monocytär \longleftrightarrow lymphatisch), läßt uns die gesamte Pathogenese der Leukämien letzten Endes unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt betrachten, daß bei allen leukämischen Prozessen der formative Reiz auf ein nach allen Richtungen hin differenzierungsfähiges Mesenchym das Wesentliche ist. Bei einer so gerichteten Betrachtung ist die allgemeine Anwendung des Ausdrucks Reticuloendotheliose für monocytär-leukämische Reaktionsform grundsätzlich abzulehnen, um so mehr, als hierunter eine Reihe von Systemerkrankungen subsummiert wird, denen das Kriterium der „Leukämie“ dauernd fehlt!

III. Über die Bedeutung des Vitamin C für die klinische Medizin^{1, 2}.

Von

LISE-LOTTE KIRCHMANN-Wassenaar (Holland).

Inhalt.	Seite
Einleitung	102
Über die Stellung des Vitamin C (Ascorbinsäure) unter den Vitaminen	103
Chemie des Vitamin C	103
Eigenschaften S. 103. — Salze der Ascorbinsäure S. 103. — Synthese der Ascorbinsäure S. 104. — Zur Frage der antiskorbutischen Wirkung der verschiedenen Stereoisomeren der Ascorbinsäure S. 105. — Internationale Standardisierung S. 106.	
Nachweis des Vitamin C und Bestimmungsmethoden	106
Biologischer Nachweis S. 106. — Chemischer Nachweis. Darstellung aus pflanzlichem Material S. 108. — Histochemischer Nachweis S. 109. — Methoden der Ascorbinsäurebestimmung in tierischen Flüssigkeiten: Milch, Speichel, Blut und Harn S. 109.	
Allgemeine Biologie des Vitamin C, insbesondere seine Eigenschaft als Redoxsubstanz	111
Vorkommen	115
1. In der Pflanzenwelt	115
a) Vitamin C-Gehalt pflanzlicher Nahrungsprodukte (einschließlich einiger tierischer Nahrungsmittel)	115
b) Einige Ursachen für Vitamin C-Verluste der Nahrung	118
2. Im menschlichen und tierischen Organismus	120
Vitamin C-Gehalt der verschiedenen Organe	120
Ascorbinsäuregehalt der Milch (Frauenmilch und Kuhmilch)	121
Bedarf des Menschen an Vitamin C und seine Deckung	121
1. Unter normalen Verhältnissen	122
a) Beim Säugling	122
b) Beim heranwachsenden Kind	123
c) Beim gesunden erwachsenen Menschen	123
d) Im höheren Alter	123
2. Unter besonderen Verhältnissen	124
a) Bei schwerer körperlicher Arbeit	124
b) In der Gravidität	124
c) Während der Lactation.	124
3. Unter pathologischen Verhältnissen	124
Stoffwechsel	125
Über einige wichtige Beziehungen des Vitamin C zu den innersekretorischen Drüsen und zu den Hormonen	128
Beziehung des Vitamin C zu den anderen Vitaminen	129
Pharmakologie	129

¹ Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik München. (Direktor: Professor Dr. W. STEPP.)

² Als Inauguraldissertation von der Med. Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität zu München angenommen.

	Seite
Über die Symptome des C-Mangels beim Menschen	130
1. Symptome bei völligem Mangel = Avitaminosen	130
Einiges über den Skorbut beim Meerschweinchen und beim Menschen	131
2. Symptome bei unzureichender Zufuhr von Vitamin C = Hypovitaminosen	131
a) Primäre Hypovitaminosen	132
b) Sekundäre Hypovitaminosen	134
Klinische Beobachtungen über den Vitamin C-Spiegel des Blutes bei einigen Krank-	
heiten und im fortgeschrittenen Lebensalter	136
Therapeutische Verwendung des Vitamin C	145
Zur Prophylaxe der C-Avitaminose und Hypovitaminose	150
Schlußwort	152

Literatur.

Die bei der Abfassung der Arbeit berücksichtigte Literatur ist so umfangreich, daß auf ihre ausführliche Wiedergabe leider verzichtet werden muß. Hinweise auf sie finden sich in den großen Zusammenfassungen, die in der Folge angegeben sind; einzelne besonders wichtige Arbeiten sind im Texte angemerkt.

ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, H. 8. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937.

AMMON u. DIRSCHELL: Fermente, Vitamine und Hormone. Leipzig: Georg Thieme 1938. GANDER: Studien über den Vitamin C-Stoffwechsel beim Militär, 1937.

MCCOLLUM and NINA SIMMONDS: The newer Knowledge of Nutrition. New York: Macmillan Company 1927.

NIEDERBERGER: Zit. nach GANDER; Studien über den Vitamin C-Stoffwechsel beim Militär. RUZICKA u. STEPP: Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung, Bd. 1. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H. 1938.

SEITZ: Vitamine und Hormone. Zweiter Teil. Leipzig: S. Hirzel 1939.

SEYDERHELM: Die Hypovitaminosen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

STEPP u. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.

STEPP, KÜHNAU u. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 2. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.

VETTER u. WINTER: Z. Vitaminforsch. 7, H. 2 (1938).

Die meisten Arbeiten der letzten Jahre finden sich referiert in den Bänden 1—8 der Z. Vitaminforsch.; die Arbeiten der Münchner Klinik in dem Buch von STEPP, KÜHNAU u. SCHROEDER (erscheint demnächst in 4. Auflage).

Einleitung.

Die Vitamine werden heute mit den Hormonen nach HANS VON EULER als eine große Gruppe von Wirkstoffen zusammengefaßt, für die VON EULER die Bezeichnung *Ergone* geprägt hat. Diese Ergone spielen zusammen mit den *Enzymen* und ihren Hilfsstoffen, mit denen sie *katalytische Systeme* bilden, eine entscheidende Rolle im Aufbau und Abbau der Zelle. Und so ist es verständlich, daß es kaum einen Lebensvorgang gibt, bei dem sie nicht beteiligt wären. Daß infolgedessen die Bedeutung dieser Stoffe auch für das krankhafte Geschehen entscheidend ist, bedarf keiner besonderen Begründung. Deshalb wird der Kliniker, der über das Denken am Krankenbett hinaus in das biologische Geschehen beim kranken Menschen tiefer eindringen will, auf die Errungenschaften der neueren Forschung auf dem Gebiet der Vitamin- und Hormonlehre nicht verzichten können.

Über die Stellung des Vitamin C unter den Vitaminen.

Wenn in der folgenden Zusammenstellung der Versuch gemacht werden soll, einen kurzen Überblick zu geben über das, was die wissenschaftliche Arbeit der letzten Jahre uns an Kenntnissen gerade über das Vitamin C vermittelt hat, so hat dies verschiedene Gründe. Das Vitamin C, als eine einfache Kohlehydratsäure, ist sehr bald in seiner Konstitution erkannt worden; durch T. REICHSTEIN und andere Autoren wurden kurz darauf Wege zur Synthese gefunden. So ergab sich sehr bald die Möglichkeit, das Vitamin C in großen Mengen herzustellen; man konnte unbeschränkt mit ihm experimentieren und die Möglichkeit seiner quantitativen Bestimmung in den Organen und in den Körperflüssigkeiten gestattete es, sich bald Einblicke zu verschaffen in den Stoffwechsel dieses Vitamins. Aber noch ein weiteres kam hinzu. Das Vitamin C oder die *Ascorbinsäure*, wie wir sie meist nennen, ist ausgezeichnet durch ein sehr hohes *Redoxpotential*. Man fand Beziehungen zu dem Tripeptid *Glutathion*, das ebenso, wie die Ascorbinsäure, eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel spielt, und erkannte weiter, daß die Ascorbinsäure in ihrer reduzierten Form Fermente zu aktivieren, in ihrer oxydierten Form zu inaktivieren vermag. So wurde auch der Fermentforschung ein neues weiteres Tätigkeitsfeld eröffnet.

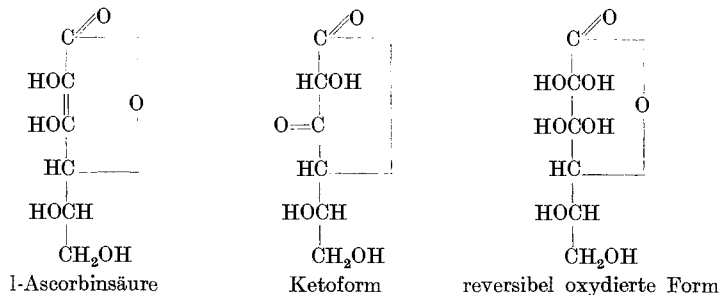
An all den hier angedeuteten Problemen ist der Kliniker ebenso wie der Biologe auf das höchste interessiert. Es soll deshalb in dieser Darstellung die Bedeutung des C-Vitamins für die Patho-Physiologie und die Klinik geschildert werden.

Zur Chemie des Vitamin C.

Das Vitamin C, die Ascorbinsäure, hat die Formel $C_6H_8O_6$, löst sich leicht in Wasser und Alkohol, dagegen nicht in Äther und Benzol; das Molekulargewicht beträgt 176. FEHLING'sche Lösung wird durch Ascorbinsäure bereits in der Kälte reduziert, ebenso Silbernitrat-, Permanganat- und Jodlösung. Wird Ascorbinsäure mit 12%iger Salzsäure gekocht, so entsteht Furfuraldehyd, der als Phlorogluzid bestimmt werden kann. Mit Eisenchlorid reagiert sie mit violett-blauer Färbung; mit Ferrosulfat (bei Verwendung einer 1%igen Lösung nach alkalisch machen und stehenlassen an der Luft) mit dunkelvioletter Färbung.

Formelbilder:

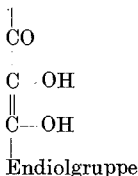
Die Ascorbinsäure kommt vor als l-Ascorbinsäure, in der Ketoform und in der reversibel oxydierten Form.



Man hat verschiedene Salze der Ascorbinsäure dargestellt (das Natrium-, das Kalium- und das Bruzinsalz), vom Natrium- und vom Bruzinsalz konnten

sierten Form verhältnismäßig stabil, nur bei Zutritt von Luft und Tageslicht kommt es zu einer leicht gelblichen Verfärbung des weißen Krystallpulvers. In stark verdünnter wässriger Lösung wird die l-Ascorbinsäure durch den Sauerstoff der Luft rasch zerstört, nach einem Zeitraum von 6 Wochen bis zu 97%; Spuren von Kupfer beschleunigen die Zersetzung erheblich, Eisen in viel geringerem Maße. Die l-Ascorbinsäure ist am beständigsten in saurem Milieu (p_H 5—6) und besonders in Gegenwart von Antioxydantien, SH-Verbindungen u. a. Verbindungen dieser Art schützen die Ascorbinsäure im tierischen und pflanzlichen Organismus gegen Oxydation; in neutraler und alkalischer Lösung ist sie dagegen sehr unbeständig. *Bemerkenswert ist, daß das Natriumsalz der l-Ascorbinsäure in wässriger Lösung beständig ist.*

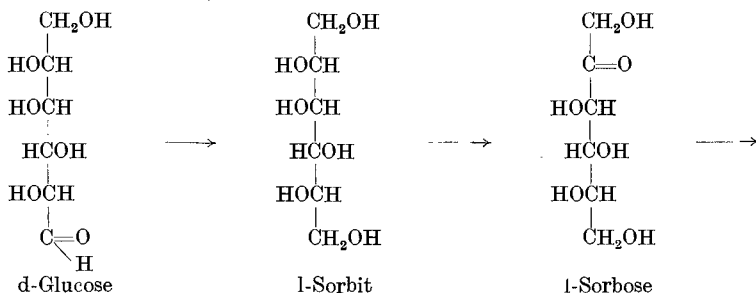
Während man anfangs geglaubt hat, daß die l-Ascorbinsäure eine freie Carboxylgruppe habe und diese den sauren Charakter bedinge, wurde durch E. L. HIRST, E. G. V. PERCIVAL und F. SMITH¹ darauf hingewiesen, daß die Gruppierung



sowohl den stark sauren Charakter, wie das bedeutende Reduktionsvermögen zu erklären vermöge.

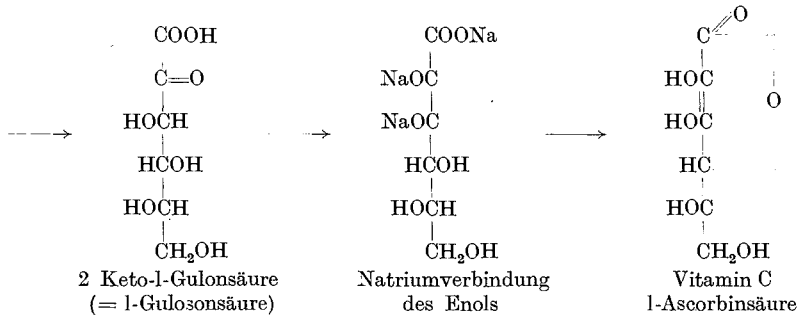
Der Nachweis, daß die Ascorbinsäure ein Derivat der 2-Keto-l-Gulonsäure ist, konnte vor allem durch REICHSTEIN geführt werden. Durch einfaches Kochen mit Mineralsäure gelangte er zum Vitamin C (= zweite Synthese nach REICHSTEIN, 1934). Nach MICHEEL (1934) führt ein Weg von der 2-Keto-l-Gulonsäure zur Natriumverbindung des Enols (bei alkalischer Reaktion) (Formeln auf S. 104 und 105). Die erste Synthese nach REICHSTEIN (1933) ist die Oson-Blausäuremethode. Diese beruht zunächst auf der Anlagerung von Blausäure an das Oson der l-Xylose, dann folgt Verseifung dieses Produktes: l-Xylose $\xrightarrow{\text{HCN}}$ l-Xyloson $\xrightarrow{\text{HCN}}$ Nitril des l-Xylosons \rightleftharpoons Enolform des Nitrils des l-Xylosons $\xrightarrow{\text{Hydrolyse}}$ Imido-l-Ascorbinsäure $\xrightarrow{\text{Hydrolyse}}$ l-Ascorbinsäure.

Die Beziehungen des Vitamin C zur l-Sorbose, einer Hexose, und die Beziehungen dieses Zuckers zur Glucose geben am besten die folgenden Formeln wieder².

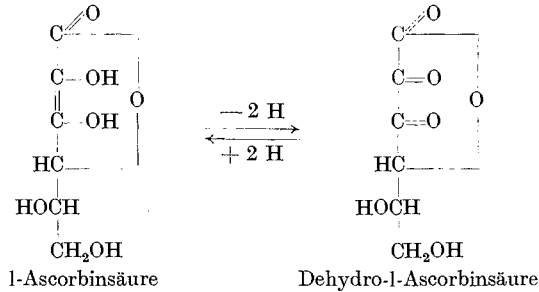


¹ HIRST, E. L., E. G. V. PERCIVAL u. F. SMITH: Nature **131**, 617 (1933).

² BREDERECK: Vitamine und Hormone. Leipzig: S. Hirzel 1936.



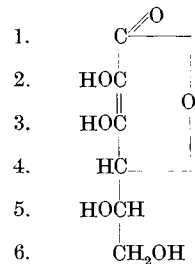
Auf Einzelheiten dieser Arbeiten kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Nur einiges möge erwähnt werden. Beim Abbau [nach HERBERT u. a. (1933)] durch Oxydation in saurer Lösung entsteht zunächst die Dehydro-l-Ascorbinsäure (= das 2,3-Keto-l-Gulonsäurelaktone) in reversibler Reaktion, unter Verbrauch von 2 J-Atomen:



Von hier geht der Weg in alkalischer Lösung zu Oxalsäure und l-Threonsäure:



Zur Frage der antiskorbutischen Wirkung der verschiedenen Stereoisomeren der Ascorbinsäure. Da nach dem Formelbild der Ascorbinsäure (s. Formel) 2 asymmetrische C-Atome im Molekül vorhanden (4 und 5) sind, und man also mit 4 optisch aktiven Ascorbinsäuren der C₆-Reihe rechnen mußte (der l-Ascorbinsäure [= Vitamin C], der d-Ascorbinsäure, weiter der d-iso-Ascorbinsäure [= iso-Vitamin C] und der l-iso-Ascorbinsäure), so war bei der bekannten Abhängigkeit der pharmakologischen und physiologischen Wirkung von der Konfiguration einer Substanz, zu untersuchen, ob die verschiedenen Stereoisomeren sich in ihrer antiskorbutischen Wirkung gleich verhielten. Es stellte sich nun die hochinteressante Tatsache heraus, daß nur diejenigen Ascorbinsäuren die Wirkung der l-Ascorbinsäure haben, die am 4. C-Atom eine d-Konfiguration haben. Es ist in diesem Zusammenhang besonders



bemerkenswert, daß die l-Rhamno-Ascorbinsäure, die nicht 6, sondern 7 C-Atome aufweist (sie besitzt statt der Gruppe CH_2OH als Endgruppe die Konfiguration CHOH) neben der l-Ascorbinsäure die größte antiskorbutische Wirksamkeit hat

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$
(REICHSTEIN).

Nebenbei bemerkt werden diejenigen Ascorbinsäuren, die die stärkste antiskorbutische Wirksamkeit haben, auch in viel höherem Maße in den Organen gespeichert, als diejenigen, bei denen eine physiologische Wirksamkeit vermißt wird; diese werden im Organismus nicht retiniert, sondern erscheinen sofort im Harn.

Daß die besonderen Wirkungen der Ascorbinsäuren auf Fermente unabhängig sind von der antiskorbutischen Wirkung, konnte KÜHNAU bezüglich der Aktivierung des Thrombins zeigen. Es scheint, daß hierbei nur die reduzierende Wirkung der Ascorbinsäure entscheidend ist, da das Cystein die gleiche Wirkung hat.

Internationale Standardisierung. Seitdem man das Vitamin C als reine Substanz zur Verfügung hat, ist man von der Bemessung des Wirkungswertes nach Meerschweincheneinheit abgekommen und bezeichnet heute als *internationale Einheit* die Wirkung von 0,05 mg reiner l-Ascorbinsäure, deren Wirkung 0,1 ccm Zitronensaft gleichkommt. *1 Meerschweincheneinheit der früheren Standardisierung entsprechen heute 10 Internationale Einheiten.*

Nachweis des Vitamin C und Bestimmungsmethoden.

Wie in der Folge ausgeführt werden soll, hat der Nachweis der Ascorbinsäure auf chemischem Wege, besonders wenn es sich um quantitative Bestimmungen handelt, in den vergangenen Jahren eine Fülle von Schwierigkeiten erkennen lassen, und man hat sich immer wieder veranlaßt gesehen, den umständlichen biologischen Weg einzuschlagen.

Biologischer Nachweis. Die ursprünglich von HOLST und FRÖLICH angegebene, aus Körnerfutter und Wasser bestehende Mangelkost, die beim Meerschweinchen, dem klassischen Versuchstier, mit Sicherheit Skorbut erzeugt, ist in den späteren Jahren vielfach abgeändert worden. CHICK und HUME haben die Körnerkost durch autoklavierte Milch ergänzt. Eine vielfach bewährte Futtermischung, die wir SHERMAN verdanken, besteht aus: Haferschrot 39%; Magermilchpulver (2 Stunden auf 110° erhitzt) 30%; Butterfett 10%; Kleie 20%; Kochsalz 1%; Wasser und Heu in beliebigen Mengen (Heu aus Klee muß dabei streng vermieden werden, weil sich darin noch Spuren von Vitamin C befinden).

Eine von Meerschweinchen sehr gerne genommene Kost wurde von V. DEMOLE angegeben, über die näheres in der Zeitschrift für Vitaminforschung¹ zu finden ist. Bei einer solchen Kost gehaltene Tiere nehmen anfangs stark an Gewicht zu (in etwa 2 Wochen 40—80 g), nach einer Periode von Wachstumsstillstand setzt Gewichtsverlust ein, in weiteren 2—3 Wochen gehen die Tiere zugrunde. Es scheint, daß nach Aufbrauch der Vitaminreserven — in den Nebennieren 50—100 mg pro 100 g Gewebe, in der Leber etwa 30 mg — der Verfall sehr rasch einsetzt. Von großer Bedeutung ist, daß zu der Zeit, zu welcher die

¹ DEMOLE, V.: Z. Vitaminforsch. 3, 89 (1934).

Tiere noch vollkommen gesund erscheinen, schon Veränderungen an den Zähnen und Knochen nachweisbar werden, die es ermöglichen, Vitaminmangelstörungen schon frühzeitig zu erkennen; man hat diese Veränderungen durch das Absinken des Vitamin C in den Organen erklärt. *Die klinischen Erscheinungen des Meerschweinchenkorbutus* sind Schmerzhaftigkeit und Anschwellung der Gelenke mit Neigung zu Spontanfrakturen, Zahnfleischschwellung, Lockerung der Zähne und Blutungen, besonders in die Gelenke und in das Zahnfleisch; auch Durchfälle und Incontinentiae urinae werden beobachtet.

Wenn man Nahrungsmittel oder Präparate aus pflanzlichem oder tierischem Material auf ihren Ascorbinsäuregehalt prüft, so findet man nach Beifütterung der betreffenden Stoffe, falls sie wirksame Ascorbinsäure enthalten: Wiederkehren des Appetits, Verschwinden der krankhaften Störungen und Gewichtszunahme. 0,5 mg l-Ascorbinsäure als Tagesdosis auf ein Gewicht von 200 bis 300 g gerechnet, ist die wirksame *Grenzdosis*; größere Gaben erzielen schnellere Wirkung.

Es ist erstaunlich, daß die Fehlerbreite der Methodik bei diesem biologischen Prüfungsverfahren nur 33% beträgt.

Noch ein paar Worte wären zu sagen über die *Skorbuterscheinungen beim Meerschweinchen* im einzelnen. Die ersten Symptome, die, je nach der vorausgehenden Fütterung, verschieden früh auftreten (die extremen Schwankungen liegen zwischen 10 und 60 Tagen, im Mittel zwischen 20 und 30 Tagen) sind offenbar Schmerzen in den Knie- und Schultergelenken; die Lebhaftigkeit der Tiere läßt nach, die hinteren Extremitäten werden geschont und schließlich beobachtet man die sog. „Skorbutstellung“, wobei die schmerzenden Glieder frei ausgestreckt werden. Untersucht man die Extremitäten der auf der Seite liegenden Tiere, so fühlt man an den Gelenken Schwellungen, die bei Bewegungen lebhaft schmerzen; sehr bald machen die Tiere einen schwerkranken Eindruck, sie nehmen die sog. „Kopfschmerzstellung“ ein, sie erscheinen unsauber, mit gestäubtem Fell, die Zähne lockern sich, so daß sie sich mit Leichtigkeit mit Hilfe der Pinzette entfernen lassen. Der Appetit liegt völlig darnieder und schließlich gehen die Tiere zugrunde. Bei der Sektion findet man schon makroskopisch schwere Blutungen in den Kniegelenken, ferner an den Rippen in dem Bereich der Knochenknorpelgrenze, zuweilen sieht man auch Darmblutungen und bei den langsam verlaufenden Fällen ist an den Rippen ein Rosenkranz nachweisbar. An den Knochen ergibt die mikroskopische Untersuchung eine Veränderung in der Anordnung der Knorpelzellen und Knochenbälkchenreihen bei vermehrtem Blutgehalt der Markhöhle.

Für die biologische Auswertung von Nahrungsmitteln auf ihren Ascorbinsäuregehalt empfehlen sich am meisten Tiere zwischen 300 und 350 g. *Die kleinste Menge der zu prüfenden Substanz, die einen Satz von 5—10 Tieren 60—90 Tage vor Skorbut schützt, ist als die Grenzdosis anzusehen.*

Eine Verbesserung des biologischen Verfahrens hat sich ergeben durch Beurteilung der *Zahnstörungen*, die, wie bereits erwähnt wurde, schon zu einer Zeit nachweisbar werden, zu welcher die Tiere noch vollkommen gesund erscheinen. Nach HÖJER¹ können die Veränderungen an den Odontoblasten und an der Dentin-

¹ HÖJER: Brit. J. exper. Path. 7, 356 (1926). — RONAS: Ber. 39, 798.

struktur als untrügliches Zeichen von Vitaminmangel, das sich schon nach 14 Tagen einstellt, angesehen werden. Näheres findet sich in der Arbeit von KEY und ELPHICK¹. Nach den umfangreichen Erfahrungen MOLLS² gelingt es auf diese Weise an der Hand der histologischen Zahnuntersuchungen bereits nach 20 Tagen zu einem sicheren Urteil zu gelangen.

Chemischer Nachweis. Darstellung aus pflanzlichem Material. Die quantitative Bestimmung der Ascorbinsäure wurde anfangs mit der Methode von TILLMANS und dessen Mitarbeitern durchgeführt mit Hilfe des blauen Farbstoffes 2,6-Dichlorphenol-Indophenol, der infolge der stark reduzierenden Wirkung des Vitamin C in den Leukofarbstoff übergeht.

SCHUNERT und SCHIEBLICH haben die Methode in folgender Weise angewendet. Da das käufliche 2,6-Dichlorphenol-Indophenol (SCHUCHARDT) nicht rein ist, löst man zur Herstellung von 1 Liter einer etwa 0,001-n-Lösung 0,25 g Substanz in Wasser oder Phosphatpufferlösung von p_H 7,0. Diese wird hergestellt durch Mischung von 100 ccm einer 1/15-Mol.-Lösung von primärem Kaliumphosphat mit 200 ccm einer 1/15-Mol.-Lösung von sekundärem Natriumphosphat und Auffüllen auf 1 Liter. Man läßt über Nacht stehen, filtriert und löst den Rückstand nochmals in Wasser. Die vereinigten, auf 1 Liter aufgefüllten Extrakte müssen im Eisschrank aufbewahrt werden. Bei längerem Stehen bilden sich rosa bis braun gefärbte Zersetzungsprodukte, die bei der Titration stören. Diese Farbstofflösung muß auf einen genauen Titer eingestellt werden, was auf verschiedene Weise geschehen kann³. Verwendet man beispielsweise *reine Ascorbinsäure*, so wird notiert, wieviel Kubikzentimeter der Farblösung gebraucht werden, um von 1 mg Ascorbinsäure entfärbt zu werden. Es empfiehlt sich, die Reinheit der Ascorbinsäure nachzuprüfen: Auf 1 Mol. entfallen 2 Atome Jod. Bei der *Titration* selbst ist darauf zu achten, daß die zu untersuchenden Flüssigkeiten schwach sauer sind; im neutralen verläuft die Reaktion zu langsam, während umgekehrt stark saure Reaktion (etwa von p_H 1,7 ab) den Farbstoff zu schnell zerstört. Aus diesen Verhältnissen ergibt sich die Notwendigkeit, bei stark saurer Reaktion der Extrakte nach Abstumpfung der Reaktion mit Natronlauge mit Natriumacetat zu puffern. Neutrale Lösungen werden mit 1%iger Essigsäure und Natriumacetat versetzt.

Hat man es mit *pflanzlichem* Material zu tun, so stellt man durch Zerkleinerung erst eine homogene Masse dar, kocht unter Durchleitung von Stickstoff in einem ERLÉNMEYER-Kolben mit doppelt durchbohrtem Stopfen mit 2,5%iger Schwefelsäure etwa 10 Minuten, nach Abkühlung wird durch ein Tuch filtriert, mittels Natriumacetat die saure Reaktion abgestumpft, dann titriert man in einem aliquoten Teil mit der gut eingestellten Farbstofflösung; ein nochmaliges Auskochen erlaubt ein Urteil darüber, ob die Ascorbinsäure vollständig extrahiert ist. Zu beachten ist, daß bei der Zerkleinerung unter keinen Umständen auch nur Spuren von *Eisen* in das Extraktionsgut kommen.

Ein besonderes Verfahren hat SIEBERT für die Titration von *gefärbten Pflanzenextrakten* angegeben⁴. Von HARRIS stammt eine Modifikation der TILLMANSschen Methode im Sinne einer *Mikromethode* (1933).

¹ KEY a d ELPHICK: Biochemic. J. 25, 888 (1931).

² MOLL: E. Mercks Jahresber. 46, 9 (1932).

³ Zitiert nach Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, Abt. V, Teil 3 B, H. 8, Lieferung 461, S. 1162. 1937. ⁴ SIEBERT: Diss. Frankfurt 1931.

Nach AHMAD¹ soll man nur dann zuverlässige Werte erhalten bei der Titration mit 2,6-Dichlorphenol-Indophenol in Gegenwart von Trichloressigsäure, wenn der Ascorbinsäuregehalt in der Lösung größer ist, als 2 mg pro Kubikzentimeter, und der der Essigsäure nicht höher als 5%.

Von Interesse ist die Beobachtung von FOX und LEVY², wonach die Ascorbinsäure im Orangensaft durch Tierkohle in die oxydierte Stufe übergeführt werden und durch Schwefelwasserstoff (zu etwa 90%) in die reduzierte Stufe zurückverwandelt werden kann. Die Reduktionskraft des Schwefelwasserstoffes wurde übrigens von VAN EEKELEN und EMMERIE für die Ascorbinsäurebestimmung im Harn, wie noch ausgeführt werden wird, verwendet.

Neben den hier angeführten Darstellungsmethoden hat man je nach dem Ausgangsmaterial das Verfahren in der verschiedensten Weise modifiziert; es sei auf die ausführliche Darstellung in dem soeben erschienenen Werke von F. R. SEITZ³ verwiesen.

Histiochemischer Nachweis. SZENT-GYÖRGYI hatte schon festgestellt, daß die von ihm Hexuronsäure genannte Substanz der Nebennierenrinde Silbernitrat schwarz färbt. Dieser Vorgang wird jetzt benutzt, um das Vitamin C in verschiedenen Organen festzustellen (= histiochemischer Nachweis⁴).

Methoden der Ascorbinsäurebestimmung in tierischen Flüssigkeiten (Milch, Speichel, Blut) mit Ausnahme des Harns. Für die Untersuchung der *Milch* sind verschiedene Methoden vorgeschlagen worden. Einmal das Verfahren von BLEYER⁵ und das einfachere von JACOBSEN⁶; bei letzterem wird nach Ausfällung des Caseins durch Essigsäure das Filtrat durch n-Salzsäure auf ein p_H von 2,5 gebracht, und mit einer nicht zu alten (höchstens 8 Tage alten), genau eingestellten 0,001-n-Dichlorphenol-Indophenol-Lösung unter dauernder Kohlensäurezufuhr titriert. Bei Untersuchung von *Blut* und anderen *tierischen* Flüssigkeiten stört die Gegenwart von anderen reduzierenden Substanzen, wie Glutathion, Ergothionein usw.; wenn man Cystin vorher durch Mercuriacetat beseitigt und mit Schwefelwasserstoff das Quecksilber später entfernt, so wird auch die dabei entstandene Oxydation der Ascorbinsäure wieder beseitigt. Auf diese Weise haben WOLFF, VAN EEKELEN und EMMERIE⁷ zahlreiche Untersuchungen ausgeführt. Nach ihnen sollte der Ascorbinsäuregehalt des Blutes zwischen 1,19 und 2,60 mg-% liegen. Für die Enteiweißung von tierischen Geweben empfehlen BESSEY und KING⁸ 8%ige Trichloressigsäure, für pflanzliches Material 8%ige Essigsäure. Im Speichel hat STUTEVILLE bei der titrimetrischen Methode mit Dichlorphenol-Indophenol einen Gehalt von 0,025 mg-% Ascorbinsäure gefunden⁹.

Bestimmung im Blut. Im folgenden soll die Methode VAN EEKELENS⁷ beschrieben werden, nach der in unserer Klinik neuerdings die Ascorbinsäure

¹ AHMAD: Biochem. J. **29**, 275 (1935); **30**, 11 (1936).

² FOX and LEVY: Biochem. J. **30**, 208 (1936).

³ SEITZ, F. R.: Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung, S. 135—139. Leipzig: S. Hirzel 1939.

⁴ Näheres bei E. ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 5, Teil 3 B, H. 8, S. 1172. ⁵ BLEYER: Biochem. Z. **254**, 187 (1932).

⁶ JACOBSEN: Z. Unters. Lebensm. **69**, 306 (1935).

⁷ WOLFF, VAN EEKELEN u. EMMERIE: Acta brevia neerl. Physiol. **3**, 44 (1933).

⁸ BESSEY and KING: J. of biol. Chem. **103**, 687 (1933).

⁹ STUTEVILLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1454 (1935).

im Blut bestimmt wird. Das Blut darf nicht älter sein als einige Stunden. Etwa 25 ccm werden durch 25 mg Kaliumoxalat vor Gerinnung geschützt, in einem Zentrifugenglas von etwa 200 ccm Inhalt werden zu 20 ccm Blut 20 ccm 10%iger Trichloressigsäure hinzugefügt und mit einem Glasstab durch Rühren gut vermischt (etwa 1—2 Minuten). Danach werden 10 ccm 20%iger Quecksilberacetatlösung zugegeben, das ganze schnell gemischt. Als bald wird das Zuviel an Trichloressigsäure durch Zufügen von soviel CaCO_3 (pro Analysis) ausgeglichen, bis Kongopapier nicht verfärbt und blaues Lackmuspapier rot gefärbt wird. Ein geringes Übermaß an CaCO_3 schadet nicht. Es ist unerläßlich, die Trichloressigsäure zu neutralisieren, weil selbst unter Schwefelwasserstoff Ascorbinsäure in diesem Milieu auf die Dauer unbeständig ist. Nach Neutralisieren wird rasch zentrifugiert (1—2 Minuten), danach die überstehende Flüssigkeit schnell filtriert und mit Schwefelwasserstoff durchströmt, abermals filtriert und zum zweitenmal mit Schwefelwasserstoff durchströmt. Es dürfen zwischen Zufügen von Trichloressigsäure und Durchleitung von Schwefelwasserstoff nicht mehr als 8, höchstens 10 Minuten verstreichen. Das Ganze wird gut verkorkt über Nacht im Dunkeln aufbewahrt. Nach Durchleitung von Stickstoff oder Kohlensäure am folgenden Tag (1—2 Stunden, Bleiacetatpapierkontrolle!) werden 5 ccm des Blutextraktes mit 1 ccm 10%iger Trichloressigsäure in einem weißen Porzellanschälchen durch tropfenweise zugegebenen Indicator aus der Mikrobürette titriert. Der Endpunkt der Titration ist erreicht, wenn die Rotfärbung mindestens 5 Sekunden deutlich erkennbar bleibt.

Berechnung. 20 ccm Blut, 20 ccm Trichloressigsäure, 10 ccm Quecksilberacetat (zusammen 50 ccm). 5 ccm des Extraktes verbrauchen 0,18 ccm Indicatorlösung oder 20 ccm Blut $10 \times 0,18 = 1,8$ ccm Indicator. 10,6 ccm Indicatorlösung = 1 mg Ascorbinsäure. 1 Liter Blut enthält also $\frac{50 \times 1,8}{10,6} = 8,5$ mg Ascorbinsäure. Bekannte Mengen Ascorbinsäure an Blut oder Harn zugefügt werden mit dieser Methode innerhalb der Fehlerbreite von höchstens 6% (meistens weniger) quantitativ zurückgefunden.

Bestimmung im Harn. Die Bestimmung der Ascorbinsäure im Harn wurde von zahlreichen Autoren nach der alten TILLMANSSchen Methode vorgenommen. Eine kritische Prüfung ihrer Leistungsfähigkeit hat begründete Bedenken laut werden lassen, und es muß betont werden, daß die Ergebnisse, die nach TILLMANS erzielt wurden, kein richtiges Bild von der wirklichen Ausscheidung des Vitamin C geben, da im Harn eine erhebliche Zahl von anderen reduzierenden Substanzen entscheidend die Werte beeinflußt; ja es ist nicht zu viel gesagt, wenn man behauptet, daß in manchen Fällen die Zahlen überhaupt nicht auf Ascorbinsäure bezogen werden können.

JEZLER und NIEDERBERGER haben das Verdienst, die TILLMANSSche Methode insoweit modifiziert zu haben, daß die erhaltenen Werte durchaus brauchbar sind. Im folgenden soll die Beschreibung gegeben werden:

In 3 oder mindestens 2 Parallelbestimmungen werden je 10 ccm Harn in etwa 300 ccm fassende ERLNMEYER-Kölbchen pipettiert. Jede Portion wird mit 1 ccm Eisessig angesäuert und mit etwa 100 ccm destillierten Wassers verdünnt. Der Kölbcheninhalt dient als Vorlage für die Dichlorphenol-Indophenol-Lösung, die aus einer 50-ccm-Bürette so lange zugetropft wird, bis die entstehende Rötung während 30 Sekunden bestehen bleibt. Das Resultat muß in Berücksichtigung

der Gesamturinmenge in Milligramm angegeben werden. Außerdem ist auf den Leerwert zu achten.

Wichtig ist, daß die Titration nur $\frac{1}{2}$ —2 Minuten in Anspruch nimmt, da sonst andere reduzierende Substanzen stören. Die Vorlage ist ständig leicht zu schütteln. Ferner muß darauf geachtet werden, daß die verdünnende Wassermenge 100 ccm nicht wesentlich überschreitet, da der Wasserwert den Leerwert merklich erhöht. Der Farbumschlag ist stets bei Tageslicht oder bei einer Tageslichtlampe zu beurteilen. *Sehr vereinfacht ist die Methode durch genau dosierte Farbstoffmengen in Tablettenform*, die von den Firmen Hoffmann-La Roche und E. Merck in den Handel gebracht werden. *Jede Tablette entspricht 1 mg Ascorbinsäure*. Man kann also durch einfaches Lösen der Tabletten in destilliertem Wasser eine Indicatorflüssigkeit in der gewünschten Stärke in ganz kurzer Zeit herstellen. Bei Harnen, die sehr reich an Ascorbinsäure sind (z. B. nach Belastung), ist es vorteilhaft, den umgekehrten Weg zu gehen (d. h. mit dem Harn eine bestimmte Menge Farblösung (TILLMANS' Reagens) bis zur Entfärbung zu titrieren), weil man den Umschlagspunkt leichter erkennen kann.

Bei vergleichenden titrimetrischen und colorimetrischen Ascorbinsäurebestimmungen hat sich gezeigt, daß die mit verschiedenen Methoden erhaltenen Werte je nach dem untersuchten Material schwanken.

Allgemeine Biologie des Vitamin C.

Seit man Kenntnis hat von der Existenz des antiskorbutischen Vitamins, ist es den Forschern, die sich mit dem Problem beschäftigt haben, immer wieder von neuem aufgefallen, daß es in der Pflanzenwelt in weitester Verbreitung vorkommt, daß dagegen die *ruhenden Samen* nicht einmal Spuren des Vitamins enthalten. Die Ascorbinsäure findet sich meist nicht in freier Form, sondern gebunden als *Ascorbigen* (GUHA); über die Natur der Bindung ist noch nichts bekannt. Die Bildung des Vitamin C in den Samen bei der Keimung erfolgt in dem Augenblick, in welchem das Chlorophyll in den pflanzlichen Zellen erscheint. Es wird offenbar für das Wachstum der Pflanze benötigt und daher reichlich gebildet. Bekannt ist, daß der Entdecker Australiens, COOK, das Auftreten von Skorbut bei seiner Mannschaft dadurch verhinderte, daß er täglich einen Aufguß frisch gekeimter Gerste trinken ließ.

Neben der Feststellung, daß im keimenden Samen Vitamin C gebildet wird, haben dann diejenigen Arbeiten von SZENT-GYÖRGYI, die zur krystallinischen Darstellung der Ascorbinsäure führten, zum erstenmal eine gewisse Vorstellung von der Bedeutung des Vitamins für die Lebensvorgänge in der pflanzlichen Zelle gebracht. SZENT-GYÖRGYI beschäftigte sich mit der *Pflanzenatmung*. Bei der vergleichenden Prüfung pflanzlicher Extrakte fiel ihm auf, daß sich bei einem Teil von ihnen eine erhebliche Oxydationshemmung zeigte. Als er dieser Feststellung nachging, konnte er schließlich eine Kohlehydratsäure als die Substanz krystallinisch isolieren, die für diese Hemmung der Atmung verantwortlich zu machen war. Er nannte sie, da er sie als eine Säure erkannte, die sich von einer Hexose ableitete, *Hexuronsäure*. Jahrelang wußte man nichts darüber, daß diese Säure mit dem Vitamin C identisch war.

TILLMANS konnte dann im Tierversuch die antiskorbutische Wirkung der Hexuronsäure und ihre Identität mit dem Vitamin C nachweisen. Seit dieser Zeit wird das Vitamin C auch *Ascorbinsäure* genannt.

Die wichtige Rolle, die der Ascorbinsäure für die Atmungsvorgänge in der Pflanze zukommt und deren Feststellung, wie oben erwähnt, zu ihrer ersten Isolierung als Hexuronsäure führte, hat zu zahlreichen Untersuchungen Anlaß gegeben, die vielfach zu neuen Gesichtspunkten führten. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Ergebnisse dieser Forschungen gegeben werden. Von dem Redox-Potential der Ascorbinsäure soll im Zusammenhang mit anderen als Redox-Substanzen in der Zelle aufgefundenen Stoffen gesprochen werden.

Zunächst wurde festgestellt, daß in *alkalischer* Lösung bei einem p_H von 8,5 bis 9,0 die Ascorbinsäure sehr stark Sauerstoff aufnimmt. In Gegenwart von Kupfer vollzieht sich dieser Vorgang besonders schnell. Die dabei entstehende oxydierte Form der Ascorbinsäure, die *Dehydro-Ascorbinsäure*, ist, ebenso wie die l-Ascorbinsäure im tierischen Organismus aufgefunden worden. Sie hat, wie die reduzierte Form, antiskorbutische Eigenschaften, wobei man annehmen darf, daß sie zuerst einer Hydrierung unterworfen wird. Die Dehydro-Ascorbinsäure scheint im Dehydrasesystem als Oxydationsmittel eine wichtige Rolle zu spielen. Nach ADLER und GÜNTHER wird die Dihydro-Co-Cymase durch die Dehydro-Ascorbinsäure zu Co-Cymase oxydiert (zitiert nach HANS VON EULER). Nach HELSTROEM wird das Cytochrom c bei einem p_H 7 in Phosphatpuffer durch Ascorbinsäure reduziert.

Eine besondere Rolle scheint dann der Ascorbinsäure als *Schutzsubstanz* für labile Verbindungen in den Körpersäften gegen oxydative Wirkungen zukommen. H. SCHROEDER konnte an der STEPPSchen Klinik zeigen, daß Adrenalinlösung nach Zusatz von Ascorbinsäure auch bei langem Stehen an der Luft ungefärbt bleibt, während sich bekanntlich eine Adrenalinlösung ohne Zusatz innerhalb kürzester Frist rot färbt, um dann bräunliche Töne anzunehmen. Die Ascorbinsäure verhindert also die Oxydation des Adrenalins durch den Sauerstoff der Luft. Sicherlich haben diese Beziehungen eine große praktische Bedeutung für die Stabilisierung des Adrenalins in der Nebenniere und nach seiner Ausschwemmung. In diesem Zusammenhang ist noch die Beobachtung von ADLER zu erwähnen, derzufolge die *Desaminierung des Glykokolls durch Adrenalin ausbleibt, wenn Ascorbinsäure zugesetzt wird*.

Von vorläufig mehr rein biologischem als klinischem Interesse sind die in letzter Zeit vielfach studierten *Beziehungen zwischen den Häminen und der Ascorbinsäure*. So kann Ferri-Hämochromogen Ascorbinsäure oxydieren; auch die Umwandlung von Hämin zu „grünem Hämin“ durch Ascorbinsäure konnte gezeigt werden. Während in diesen genannten Fällen bei der Ascorbinsäure es sich um eine Schwermetallkatalyse handelt, die durch SH-Glutathion gehemmt wird, spielen im pflanzlichen Organismus oxydierende Fermente eine große Rolle (z. B. die sogenannte Vitamin C-Oxydase, die im Kürbis nachgewiesen wurde), ferner Phenol-Oxydasen und Peroxydasen; im Tierreich fehlen diese Oxydasen, wie es scheint, fast völlig.

Es möge noch einmal ausdrücklich betont werden, daß im tierischen Organismus das *SH-Glutathion die fermentative Oxydation des C-Vitamins verhindert*.

Seit langer Zeit ist bekannt, daß *Fermente* durch Hydrierung aktiviert, durch Dehydrierung inaktiviert werden können. Von der Ascorbinsäure als einer Redox-Substanz waren solche Wirkungen auf Enzyme von vornherein zu erwarten. In der Tat konnte die eiweißspaltende Wirkung des *Kathepsins*

durch Ascorbinsäure beschleunigt werden, wobei die Anwesenheit von Metallionen, insbesondere des Eisens, als notwendig erkannt wurde. Auch die Wirksamkeit der Fermente *Arginase* und der tierischen β -*Amylase* konnte durch Ascorbinsäure beschleunigt werden. Das gleiche wurde vom *Papain* und vom *Thrombin* festgestellt.

Zum Schluß möge im Zusammenhang hiermit die Einwirkung der Ascorbinsäure auf *Aminosäuren* erwähnt werden. So wird *Histidin* durch Decarboxylierung in *Histamin* übergeführt. Auch eine oxydative Spaltung von *Histidin* und anderen Imidazolen wurde in Gegenwart von Ascorbinsäure und Ferrisulfat festgestellt. Nach Mitteilung von *ABDERHALDEN* aus allerletzter Zeit scheint die Ascorbinsäure ganz allgemein die Fähigkeit der oxydativen Desaminierung der Aminosäuren zu besitzen. Freilich geht diese Reaktion nur in Gegenwart von Eisen (oder auch Kupfer und Mangan) vor sich, so daß man annehmen muß, daß die *Ascorbinsäure ihre Wirksamkeit als Fe-Salz entfaltet*¹.

Redox-Potential und Redox-Systeme. Jeder Ersatz und Neuaufbau in der lebenden Natur kann sich nur vollziehen, wenn Energie zur Verfügung gestellt wird. Energie kann geliefert werden durch Wasserstoffabgabe — die Umkehr desjenigen Vorganges, der sich in den Pflanzen beim Aufbau ihrer Leibessubstanz vollzieht, wobei das Sonnenlicht die dazu nötige Energie liefert. Für den energieliefernden Abbau der Kohlehydrate, die durch ihren hohen Gehalt an Wasserstoff ausgezeichnet sind, ist es notwendig, daß die am Kohlenstoff sitzenden H-Atome mobilisiert werden. Die Fermente, die diesen Vorgang steuern, sind von *WIELAND* als *Dehydrasen* bezeichnet worden. Der früher als Oxydation bezeichnete Vorgang in der lebenden Natur ist nach *WIELAND* eine *Dehydrierung*: Die wasserstoffreiche Kohlenstoffverbindung ist der *Donator* (der den Wasserstoff abgebende Körper), die früher als oxydierende Substanz bezeichnete Verbindung ist heute der *Wasserstoffacceptor*. Daß der H-Acceptor die H-Atome des Donators aufzunehmen vermag, dazu bedarf es einer der Dehydrasen, die, wie man sich vorstellt, die H-Atome des Donators lockern. Unter anaeroben Bedingungen (bei der Gärung) ist der H-Acceptor das sog. *gelbe Atmungsferment*, das durch die Wasserstoffaufnahme in den Leukofarbstoff übergeht. Da, wo Sauerstoff zugegen ist, muß der Sauerstoff als H-Acceptor angesehen werden.

Die Ascorbinsäure, die selbst eine den Kohlehydraten angehörende Substanz ist, scheint als Dehydrase eine starke Wirkung entfalten zu können, und zwar richtet sich ihre Wirkung gegen die Kohlehydrate.

Zum Verständnis des folgenden mögen noch einige Bemerkungen angefügt werden zum *Begriff der Oxydation, wie ihn die moderne Chemie heute versteht*.

Während man primär unter Oxydation die Aufnahme von Sauerstoff bzw. die Abgabe von Wasserstoff verstand, hat man später erkannt, daß Oxydation auch ohne direkte und indirekte Beteiligung von Sauerstoff und Wasserstoff vor sich gehen kann. *Ganz allgemein sieht man nun in der Oxydation die Vermehrung der positiven bzw. die Verminderung der negativen Ladung unter Elektronenabgabe. Der reziproke Vorgang ist die Reduktion, also Abnahme der positiven Ladung unter Elektronenaufnahme.*

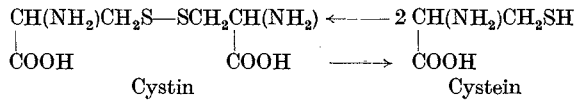
¹ Literaturangaben und Näheres über dieses Kapitel siehe: *EULER, HANS VON*: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben: Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung, Bd. 1. Herausgeg. v. *RUZICKA* u. *STEPP*. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft, 1938.

Nun ist die Oxydation eines Stoffes stets mit der Reduktion eines anderen gekoppelt, der entweder den Sauerstoff für die Oxydation abgibt, oder den Wasserstoff bzw. die Elektronen aufnimmt. Die Messung der sich hierbei abspielenden elektrischen Vorgänge liefert die Größe der Potentialdifferenz der *oxydo-reduzierenden Reaktionen*. Je größer die Oxydationsfähigkeit des Systems, desto höher das positive Potential, das im Gleichgewichtszustand gemessen wird.

Es gibt bei den verschiedenen Zellvorgängen reversible und irreversible Oxydoreduktionen, die das jeweilig gemessene Redox-Potential der Lösung bestimmen. Als „Redox-Prozesse“ sind die beim Ablauf der Stoffwechselvorgänge in die Kette der zahlreichen irreversiblen Verbrennungsprozesse eingeschalteten reversiblen chemischen Prozesse zu betrachten.

Die Ascorbinsäure, die bei den Lebensvorgängen in den Zellen bald in ihrer reduzierten, bald in ihrer oxydierten Form auftritt, stellt in diesen beiden Formen ein solches Redox-System dar.

Schon seit vielen Jahren kennt man eine weitere Redox-Substanz in den Zellen, die ein mittleres Redox-Potential besitzt. Ihre Wirkung erstreckt sich auf Eiweißkörper. Sie wurde von HOPKINS entdeckt und als *Glutathion* bezeichnet. Man weiß heute, daß es sich hier um ein Tripeptid handelt, das aus Cystin, Glutaminsäure und Glykokoll zusammengesetzt ist. In alkalischer Reaktion entsteht aus 2 Molekülen Cystein unter Wasserstoffabgabe 1 Molekül Cystin, während in saurer Reaktion das Cystin reduziert wird zu Cystein.



So wird also je nach der Reaktion in dem Gleichgewicht Cystin-Cystein bald eine Reduktion, bald eine Oxydation stattfinden können — *Oxydoreduktion*.

Von hohem Interesse ist die Feststellung von GYÖRGYI, daß bei der Zellteilung der Gehalt an Glutathion ansteigt. Diese Redox-Substanz scheint also bei diesem Vorgang eine ganz besondere Rolle zu spielen. Man hat auf Grund neuerer Beobachtungen geglaubt, annehmen zu dürfen, daß der sauren Reaktion, die im inneren Wachsen der Zellen herrscht und die höchstwahrscheinlich auf Milchsäurebildung beruht, ein steuernder Einfluß auf dieses Gleichgewicht Cystin-Cystein zugesprochen werden kann. In allerletzter Zeit sind nun auch Beziehungen zwischen Cystein und dem Vitamin C festgestellt worden. Das C-Vitamin ist in seiner reduzierten Form imstande, oxydationshindernd zu wirken; so wie es das Adrenalin vor Oxydation schützt, so vermag es auch das Cystein zu stabilisieren.

Durch die so bedeutungsvollen Studien über das *Lactoflavin* hat man ein drittes reversibles Redox-System kennengelernt. Sein Redox-Potential liegt auffallend tief (es ist stark positiv). Wenn man die Redox-Potentiale von Ascorbinsäure, Glutathion und Vitamin B₂ vergleicht, würde sich folgende Reihe ergeben:

1. Ascorbinsäure mit einem besonders hohen (—) Potential,
2. Glutathion mit einem mittleren Potential,
3. Vitamin B₂ mit besonders tiefem (+) Potential.

Nach OPPENHEIMER muß man annehmen, daß das Potential der zu hydrierenden Substanzen dem Potential des letzten Sauerstoffüberträgers (z. B. des

Ferments Hämin) möglichst angenähert wird, was verständlich ist, wenn man mit OPPENHEIMER die besten Wirkungsmöglichkeiten aller Oxydationskatalysatoren dann als gegeben sieht, wenn ihr Normalpotential in der Nähe des Potentials des zu oxydierenden Systems liegt.

Die hier geäußerten Vorstellungen (F. P. FISCHER) erscheinen durchaus verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die 3 *Redox-Substanzen* (Vitamin C, Glutathion und Vitamin B₂) *in einem mit so lebhaftem Stoffwechsel versehenen Organ, wie es die Linse des Auges ist, zusammen vorkommen, wo sie als Dehydrasen Wasserstoff mobilisieren.*

Vorkommen.

1. In der Pflanzenwelt.

Das Vitamin C kommt in der Natur, vor allem in der Pflanzenwelt, zu 70% in gebundener Form (als sogenanntes *Ascorbigen*) vor, in der es in großem Umfange gebildet wird. Ganz regelmäßig sind es die wasserreichen Teile der Pflanzen, in denen es sich findet: also vor allem in Blättern, Früchten und den übrigen wasserreichen Teilen der Pflanzen, die unter der Erde sind, wie Knollen, Wurzeln usw. Im Gegensatz dazu sind die Samen aller Pflanzen und die daraus hergestellten Produkte vollkommen frei von Vitamin C.

a) Vitamin C-Gehalt pflanzlicher Nahrungsprodukte (einschließlich einiger tierischer Nahrungsmittel).

Im folgenden sei eine Übersicht über den Vitamin C-Gehalt der rohen Nahrungsstoffe in frischem Zustand in Milligramm pro 100 g gegeben (nach RUDOLF VETTER und WALTER WINTER). Die eingeklammerten Zahlen bedeuten den Vitamin C-Gehalt nach normaler Lagerung und Zubereitung in Milligramm pro 100 g. Der Verlust durch „Zurüstung“ ($\pm 5\%$ bei Obst und 10% bei Gemüse) muß man noch abziehen.

Tabelle 1. Gehalt roher Nahrungsmittel an Ascorbinsäure in mg pro 100 g.

Nahrungsmittel	Werte nach JUNG	Werte nach WIETERS	Werte nach VAN EEKELLEN	Werte nach STIEPP	()
<i>Gemüse:</i>					
Blumenkohl	50		22	50	(20)
Bohnen, braun			1		
„ grün			6—16		(7)
Brunnenkresse	17—50				(25)
Endiviensalat	10		0,5—1		(4)
Erbsen		42—50	3,3		(10)
Grünkohl	75	33—50		75—145	
Gurken		2,5—5	6—6,5		(5)
Karotten		1—5	3—6	5—18	(3)
Kartoffeln	10	5—17	8—25	10	(3—10)
Kohlrabi	100	25—33	13—15	17—33	(8)
Kopfsalat	5—10		8—12	8	
Lattich (Lauch)			0,8—2		
Mangold ¹					
Mohrrüben				20	
Paprika		170—200			

¹ Nach STIEL 25.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nahrungsmittel	Werte nach JUNG	Werte nach WIETERS	Werte nach VAN EEKLEEN	Werte nach STEFF	()
Petersilie	100				
Pilze ¹					
Rettich-Radieschen	25				
Rettich	10	23			
Rosenkohl	50	50—83	25		(50)
Rotkohl	50	31—42	17		(8)
Rüben, rote (Randen)			8		(7)
„ weiße ²					
Sauerkraut	50				(20)
Schnittlauch			16		
Sellerie, Wurzeln ³					
Sellerie, Stiele ⁴					
Spargel		31—33	8—11		(18)
Spinat	8	33	1	8	(4)
Tomaten	10—25	25	13	10—35	
Weißkraut (Kraut)	40				(20)
Wirsingkohl		17—25			(3)
Zwiebel			5		(3)
<i>Beeren:</i>					
Brombeeren			15		(12)
Erdbeeren	50	42—50	68		(40)
Hagebutten		250—500			
Heidelbeeren			10		(9)
Himbeeren	25	20	28	18—25	(17)
Hollunderbeeren ⁵					
Johannisbeeren, rot	17	25—31	8		(17)
„ schwarz	100		135		(110)
Stachelbeeren	25	12—31		25—33	(22)
Weißdornbeeren ⁶					
<i>Früchte, Obst (ohne Beeren):</i>					
Ananas	8		7—8		
Äpfel	2,5—15	5	3—7	5—10	
Bananen	8		8—12		
Birnen		2	2—4		
Citronen				50—100	
Grapefruit		10			
Mandarinen	50		20	8—35	
Melonen			23—30		
Orangen	50—100	25—33	21—61	50—100	
Pfirsiche		10	10—12		
Pflaumen (Zwetschgen)		5	4—8	5—10	
Rhabarber		14—17	10—12		(6)
Trauben		2—5	0—3		
<i>Säfte, Milch, Fleisch Div.:</i>					
Apfelmus			5,3		(5)
Brot			0		
Butter			0		
Citronensaft			43 mg ⁷		

¹ Nach RADEFF 5—13. — ² Nach MATHIESEN u. ASCHEHOUG 6—10. — ³ Nach MATHIESEN u. ASCHEHOUG 19. — ⁴ Nach STIEL 4. — ⁵ Nach MATHIESEN u. ASCHEHOUG 10. — ⁶ Nach MEILING 500. — ⁷ Pro 100 cem.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nahrungsmittel	Werte nach JUNG	Werte nach WIETERS	Werte nach VAN ECKELEN	Werte nach STEPP	()
Eier			0		
Fett			0		
Fisch (Aal)			1,7		(1)
Hagebuttensaft, frisch ¹					
Hagebuttenmarmelade ²					
Joghurt ³					
Käse			0		
Kuhmilch	0,5—1		2,1	0,5—1	(2)
Schafsmilch ⁴					
Orangensaft ⁵					
Orangenschale ⁶					
Pfeffer, rot ⁷					
„ grün ⁸					
Rindfleisch			1,8	0-Spur	
Schweinefleisch			1,7	0-Spur	
Tomatensaft ⁹					

Überblickt man diese Tabelle, so kommt man mit VETTER und WINTER zur folgenden Gruppierung der Träger des Vitamin C in unserer Nahrung:

	Extreme pro 100 g mg	Mittel pro 100 g mg
<i>Früchte</i>	2—400	etwa 19,5
Kernobst . 4 mg Steinobst . 7 mg		
Beerenobst . 38 mg Südfrüchte . 40 mg		
<i>Gemüse</i>	5—50	etwa 18,5
<i>Kartoffeln</i>	1—32	etwa 12
<i>Milch</i>	0,5—3	etwa 2

Anschließend bringe ich eine Tabelle des Vitamin C-Gehaltes der wichtigsten indischen Nahrungsmittel (nach SPRUYT und DONATH).

Tabelle 2. Vitamin C-Gehalt von indischen Früchten in mg pro 100 g (100 ccm).

Lombok (<i>Capsicum anuum</i> , L.)	70—250	Salak (<i>Salacca edulis</i>)	± 20
„ rawit (<i>Capsicum frutescens</i> , L.)	30—90	Cucumber (<i>Cucumis sativus</i> , L.)	± 10
Mango (<i>Mangifera indica</i> , L.)	20—90	Tamarinda (<i>Tamarindus indica</i> , L.)	10—20
Papaya (<i>Carica papaya</i> , L.)	40—100	Ramboetan (<i>Nephelium lappaceum</i> , L.)	15—45
Djeroek (<i>Citrus species</i>)	40—60	Blimbing (<i>Averrhoa carambola</i> , L.)	± 10
„ nipis (<i>Citrus aurantifolia</i>)	20—60	Mangistan (<i>Garcinia Mangostana</i> , L.)	± 10
Prickly apple (<i>Annona muricata</i> , L.)	40—60	Bangkawang (<i>Pachyrrhizus bulbosus</i> , L.)	10—20
Alligator pear (<i>Persea americana</i>)	20—40		
Djamboe aer (<i>Eugenia aquaea</i>)	± 30		
Sawoh (<i>Achras Zapota</i> , L.)	10—30		

¹ Nach Laborat. La Roche 15—800 je nach Pflanze. — ² Nach MEILING 126. — ³ Nach RADEFF 0,6—1,1. — ⁴ Nach RADEFF 2,3—4,6. — ⁵ Nach verschiedenen Autoren zwischen 17 und 90 mg pro 100 ccm. — ⁶ Nach verschiedenen Autoren zwischen 25—50. — ⁷ Nach BESSEY 230. — ⁸ Nach BESSEY 180. — ⁹ Nach BESSEY 23.

Es folgt dann noch eine Übersicht über den Vitamin C-Gehalt einiger Pflanzen, von denen nur ein Teil als Nahrung verzehrt wird.

Tabelle 3. Vitamin C-Gehalt von einigen Pflanzen
(mg Ascorbinsäure in 100 ccm Preßsaft).

Brennessel	24	Paprika ital., halbreife Früchte .	173
Gladiolen	750—800	Primeln	166
Gras (Wiesen)	13	Rhabarberstengel	15,5
Irisblätter	230	Birkenblätter	238
Kartoffelkraut	36	Tannennadeln	38,4
Kiefernadeln	20—25	Vogelbeere	47
Löwenmaul	8	Mangold	5,3
Mais	34	Radieschenblätter	44
Paprika ital., grüne Früchte, unreife	183		

Mit einem kurzen Wort muß noch die Tatsache besprochen werden, daß der *Vitamin C-Gehalt der frischen Nahrungsmittel selbst bei den einzelnen Gemüsen und Obstsorten außerordentlich schwankt*. So sind z. B. bei der Kartoffel *Maximalwerte bis 32 mg und Minimalwerte bis 1 mg pro 100 g* gefunden worden, beim Spinat *Werte zwischen 1 und 60 mg, beim Apfel 5—25 mg pro 100 g*.

Man braucht, um sich von der Wichtigkeit dieser Tatsache zu überzeugen, nur die Maximal- und Minimalzahlen zu betrachten. Soweit man bisher sieht, ist der *verschiedene Gehalt nicht nur von der Sorte selbst* abhängig, sondern auch die einzelnen Sorten unter sich sind wieder verschieden.

Des weiteren ist ein *Einfluß des Standortes mit seiner Bodenbeschaffenheit* (Gehalt der Erde an Mineralien [wie Calcium und anderen], ferner den Spurelementen), der *Düngung, der Besonnung, der Bodenpflege* (Auflockerung der Erde, Unkrautentfernung) von Wichtigkeit. Dann soll des weiteren die *Jahreszeit* (die Zeit der Ernte) von Bedeutung sein. *Am höchsten scheint der Vitamin C-Gehalt unmittelbar nach der Ernte zu sein*. Dies wurde für die Kartoffel, für die Karotten und für die Tomaten einwandfrei festgestellt.

b) Einige Ursachen für Vitamin C-Verluste der Nahrung.

Bei allen Vitaminträgern *sinkt der Gehalt an Vitamin C während der Lagerung mehr oder minder stark ab*. Dies ist natürlich für diejenigen Nahrungsmittel von ganz großer Bedeutung, die als *Vitaminträger für unsere Volksernährung ganz im Vordergrund stehen*. In erster Linie denken wir an die *Kartoffel*, die während des Winters in weiten Kreisen der Bevölkerung die wichtigste Vitamin C-Quelle ist. So verzeichnet SCHEUNERT bei einer Lagerung von 7 Wochen einen Verlust von 50%, WACHHOLDER sogar einen solchen von 60%. Die Verluste für Gemüse und Obst sind ebenfalls untersucht; so stellte RANGANATHAN einen viel rascheren Vitamin C-Rückgang bei Lagerung von Blattgemüsen fest, als bei Obst. Nach OLLIVER beträgt der Verlust bei Spinatlagerung in 3 Tagen 80%, von Äpfeln in 12 Monaten 50% (letzteres nach TODHUNTER). *Es wird Aufgabe der Zukunft sein, im einzelnen festzustellen, welche Art der Lagerung und Aufbewahrung die günstigste ist, und besondere Maßnahmen zu treffen, durch die der Handel gezwungen wird, aus diesen Feststellungen die notwendigen Folgerungen zu ziehen*. Nicht minder wichtig (vielleicht sogar noch wichtiger als die Kenntnisse der Vitamin C-Verluste durch Lagerung) ist die Aufklärung weitester Kreise über

die Verluste der Lebensmittel durch die Zubereitung. Während die Nahrungsmittel gekocht werden, geht ein Teil des Vitamin C durch oxydative Zerstörung verloren; ein anderer Teil durch Extrahierung des Vitamins mit dem Kochwasser. Für die einzelnen Gemüse aber ist der Verlust durch Kochen ganz verschieden. Nach STEPP, JUNG u. a. beträgt der Verlust für Kohlrabi, Wirsing und Rotkohl z. B. 80%, der Verlust beim Kochen des Rosenkohls ist fast gleich Null; für Tomaten beträgt er dagegen 33% (diese Zahlen geben nur ungefähr die Größe des Verlustes wieder, da der Verlust ja abhängig ist von der Art und der Dauer der Zubereitung). Ein Beispiel für den Unterschied in der Art der Zubereitung findet man in folgendem: *Werden die Kartoffeln in der Schale gekocht oder gedämpft, so geht nur sehr wenig Vitamin V verloren, dagegen kommt es zu erheblichen Verlusten (25—50%), wenn die Kartoffeln in geschältem Zustand in großen Stücken gekocht oder gebraten werden. Eine andere Ursache für Vitaminverluste (und damit für eine Wertminderung der Nahrung) ist das Weggießen des Kochwassers.*

Welche Rückwirkung auf den Vitamingehalt unseres Körpers die Ernährung mit solch „mißhandelten“ Nahrungsmitteln hat, zeigt sehr eindrucksvoll die folgende Beobachtung:

Zwei Heime mit jungen Leuten bezogen die Gemüse von der gleichen Quelle, die Köchin des ersten Heimes dämpfte die Gemüse und verwendete das Kochwasser. Im zweiten Heim dagegen wurde in großen Kesseln stundenlang gekocht und das Kochwasser nur spärlich verwendet. Der Vitamin C-Gehalt betrug im Blut bei 31 Insassen des ersten Heimes im Durchschnitt 8,5 mg gegen 5 mg pro Mille bei der gleichen Zahl von Insassen des zweiten Heimes (PIES und SCHROEDER in der STEPPSchen Klinik).

Dann wären die Verluste der Nahrungsmittel durch Kochen unter Druck bei der *Konservenherstellung* zu erwähnen. Sie sind in hohem Maße von den angewandten Methoden abhängig. Man tut darum gut, beim Einkauf von Konserven mißtrauisch zu sein, wenn man nicht hinsichtlich einer schonenden Behandlung bei der Herstellung absolute Sicherheit hat.

Wegen der besonderen Stellung der *Milch* für die Ernährung muß noch ganz kurz an den Verlust dieses wichtigen Nahrungsmittels durch das Kochen gedacht werden. Dies ist insbesondere für die künstliche Ernährung des Säuglings von Bedeutung, da der Vitamin C-Gehalt der Kuhmilch hinter dem der Frauenmilch weit zurücksteht. Die Verluste sind in der Regel auf Oxydationsvorgänge zu beziehen. Eine große Rolle spielt hierbei die katalytische Wirkung von Schwermetallen (z. B. Kochen im Kupferkessel!).

Ein weiterer Verlust entsteht durch das *Pasteurisieren*, hierbei gehen 20% des Vitamin C-Gehaltes verloren. Besonders schädlich ist es deshalb, die pasteurisierte Milch im Haushalt noch einmal zu kochen.

Ganz allgemein muß noch betont werden, daß unter Umständen das *Warmhalten* oder das *Aufwärmen* der bereits gekochten Speisen (auf der Herdplatte) noch verhängnisvoller ist als das Kochen bei der Zubereitung selbst. *Die verhängnisvolle Rolle der Kochkiste* ist in den letzten 2 Jahrzehnten zur Genüge bekannt geworden, besonders aus der Zeit des Krieges. Sie wird hoffentlich innerhalb kürzester Zeit ganz aus der Küche verschwinden. In diesem Zusammenhang muß noch einmal *mit allem Nachdruck betont werden, daß die Speisen möglichst kochfrisch genossen werden sollen.*

Bisher wurde hauptsächlich von dem Verlust der Nahrungsmittel an Vitamin C durch Zubereitung, Lagerung und anderem gesprochen und darauf hingewiesen, den Verlust an Vitamin C durch verschiedene Maßnahmen so gering wie möglich zu machen.

Wie steht es aber mit dem Ausgangsmaterial? Wie wir sahen, ist der Gehalt an Vitamin C der einzelnen Sorten unter sich sehr verschieden. Enthält nun diese oder jene Sorte schon an sich wenig Vitamin C, so wird der Gehalt des betreffenden Nahrungsmittels, bis es zu Tisch kommt, noch um einiges gesunken sein. Abgesehen hiervon ist es also wichtig, möglichst *hochwertige Sorten zum Anbau zu verwenden*, um ein möglichst Vitamin C-reiches Ausgangsmaterial zu bekommen.

2. Vorkommen im menschlichen und tierischen Organismus.

Die Untersuchungen über die Verteilung des Vitamin C im *menschlichen und tierischen Organismus* haben ganz unerwartete Ergebnisse geliefert. An *erster Stelle* stehen einige *innersekretorische Drüsen*, wie die Nebenniere (insbesondere die Rinde), die Hypophyse, das interstitielle Gewebe des Hodens und der Gelbkörper des Eierstockes (im Zustand der Schwangerschaft findet man im 3. Monat die höchsten Werte). In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht über den Vitamin C-Gehalt der verschiedenen Organe gegeben: beim

Tabelle 4 (mg pro 100 g Substanz).

	Kalb	Meerschweinchen normal ernährt	Meerschweinchen ohne Vitamin C ernährt	Mensch nach JAWORSKY, ALMADEN, KING	Mensch nach GIROUD
Nebenniere	133	120,4	6,3	36,3	19,7
Nebenniere, Rinde . .	149				
„ Mark	94				
Hypophyse	126	138,5	39	16,8 ¹	34,9
Vorderlappen	170				
Mittellappen	200				
Hinterlappen	55				
Testes	30	15,9	6,4		
Corpus luteum	113,9			20 ²	
Epiphyse	22,7			10,8 ³	
Gehirn	16,6	15,7	3,8	22,8	7
Linse	26,4			31	
Kammerwasser	17,3			12	
Leber	29	28,6	3,3	11,2	7,7
Pankreas	9,3	21,9	5	14,6	3,7
Lunge	18,2			5,5	1,7
Milz	27,5	40,9	2,5	11,5	15
Lymphdrüsen	51	50,4	5,1		
Mandeln	34			22,5 ⁴	
Magensaft				0,4—1,0 ⁵	
Thymus	65			9,8	
Schilddrüse				16—23	
Herz	3,8	8,4	2,9	3,3	2,6
Niere	10,8	11	3	7,7	3,6
Liquor				8—14 ⁶	

¹ Nach PLAUT u. BÜLOW. — ² Nach POLICARD u. FERRAND. — ³ Nach PLAUT u. BÜLOW. — ⁴ Nach ZIMMET u. DUBOIS-FERRIÈRE. — ⁵ TILLMANS' Methode. Nach PETERS u. MARTIN. — ⁶ mg/Liter nach TILLMANS.

Kalb, beim Meerschweinchen und beim Menschen in Milligramm pro 100 g (nach A. GIROUD¹).

Als *Speicherungsorgan* für das Vitamin C gilt der *Dünndarm*. Auch im *Zentralnervensystem*, in *Pankreas*, *Milz*, *Niere*, *Lunge*, *Herz* und *Thymus* wurde überall Vitamin C in mäßiger Menge gefunden.

Von ganz besonderem Interesse sind die Feststellungen von FRIEDR. DIEHL und HERMINE NEUMANN (aus der STEPPSchen Klinik), daß die einzelnen Teile des Gehirns sich in bezug auf ihren Vitamin C-Gehalt sehr verschieden verhalten. Die *übergeordneten vegetativen Zentren*, nämlich die *Tubero-Infundibular-gegend* und die *Medulla oblongata*, enthalten weit mehr Vitamin C als die anderen Gehirnteile. Das ist sicherlich ein Hinweis auf die besonders engen Beziehungen des Vitamin C zu den vegetativen Vorgängen.

Daß die *Linse* reichlich Vitamin C enthält, wurde bereits im vorigen Kapitel erwähnt; es ist des weiteren reichlich im *Kammerwasser* und im *Glaskörper* gefunden worden.

Besonders eingehend ist in neuerer Zeit der *Gehalt des Blutes* an Vitamin C untersucht. Man rechnet mit einem mittleren Gehalt von 8—12 mg pro Mille.

Ascorbinsäuregehalt der Milch. Die quantitative Bestimmung des Vitamin C in der Milch mußte selbstverständlich dem größten Interesse begegnen, denn das junge heranwachsende Tier und ebenso der Säugling sind während der ersten Lebenszeit ja ganz auf die Milch als alleinige Nahrung angewiesen. Möglichst umfangreiche Feststellungen zu dieser Frage ließen nach jeder Richtung wichtige Aufschlüsse erwarten.

NEUWEILER und SCHLEMMER² fanden in der *Kuhmilch* zwischen 0,07 und 2,2 mg-%³. Da die Frauenmilch ungefähr 5 mal soviel Vitamin C enthält als die Kuhmilch, hat man an eine Synthese des Vitamin C im Organismus des Kalbes gedacht. Der Bedarf des Säuglings an Vitamin C, der in den ersten Monaten größer ist als in den späteren und im Durchschnitt 25—35 mg beträgt, ist also mit Kuhmilch (deren Gehalt rund 10—20 mg pro Liter betragen würde) kaum zu decken.

In der Frauenmilch rechnet man mit einem Mittel von etwa 4—6 mg-% zu Beginn, von 3,5 mg-% nach sechsmonatlicher Stilldauer. *Wenn 1 Liter Frauenmilch mit etwa 40—60 mg aufgenommen wird, so würde dieser Betrag etwa dem Optimum entsprechen.*

Nach A. GIROUD findet sich der höchste Gehalt mit 90 mg bei der Eselstute, der kleinste mit 3 mg pro Liter bei dem Schaf.

Der Bedarf des Menschen an Vitamin C und seine Deckung.

Es ist schwierig, kurzweg von Bedarf zu sprechen, weil der Bedarf abhängig ist von verschiedenen Faktoren, z. B. von der vorausgegangenen Ernährung, dem Alter und anderem. Des weiteren ist zu berücksichtigen, daß ein Synergismus und Antagonismus der Vitamine selbst und zwischen den Vitaminen und Hauptnährstoffen besteht. Am deutlichsten ist ein solcher Zusammenhang

¹ GIROUD, A.: Repartition de la Vitamin C dans l'organisme. Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung. Herausgeg. von L. RUZICKA und W. STEPP.

² NEUWEILER u. SCHLEMMER: Biochem. Z. 254, 197 (1932).

³ Die Spanne zwischen den niedrigsten und höchsten Werten ist erstaunlich groß; als Durchschnitt wird ein Gehalt von 1—2 mg-% angenommen.

bei dem Vitamin B₁ ersichtlich, bei welchem der Bedarf vom Kohlehydratumsatz abhängt. Wenn solche Zusammenhänge beim Vitamin C noch nicht ganz klar zutage treten, so darf doch angenommen werden, daß weitere Forschungen hier Einblicke ermöglichen, die uns jetzt verwehrt sind. Bei den verschiedensten Krankheitszuständen, auch bei geringen, bei Krankheiten des Magen-Darms mit der Möglichkeit einer Vitamin C-Zerstörung und der Möglichkeit von Resorptionsstörungen, ist der Bedarf an Vitamin C heraufgesetzt; ebenfalls bei besonderen Zuständen im Leben der Frau (Gravidität, Lactation); ferner bei besonderen Arbeitsleistungen (20 km Gepäckmarsch, von SCHROEDER beschrieben!).

Trotz aller dieser Schwierigkeiten können ungefähre Zahlen über den Bedarf angegeben werden. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß der tägliche Bedarf an Vitamin C viel höher liegt als der der anderen Vitamine.

1. Unter normalen Verhältnissen.

a) Der Bedarf des Säuglings beträgt nach NEUWEILER¹ 25—35 mg pro Tag. WACHHOLDER² rechnet 5 mg als Schutzdosis gegen Skorbut und 10—16 mg gegen C-Hypovitaminose als Minimaldosis.

Der Säugling nimmt die Mengen, deren er bedarf, auf: Bei Ernährung mit Frauenmilch von erst kurz stillenden Müttern in 575—805 ccm, bei Ernährung mit Frauenmilch von länger stillenden Müttern in 1000—1400 ccm; bei Ernährung mit Kuhmilch mußte er 2000—2800 ccm Vollmilch erhalten, eine Menge, die praktisch niemals in Frage kommt.

Es besteht daher für den mit *Kuhmilch ernährten Säugling* in hohem Maße die Gefahr der BARLOWSchen Krankheit. Nun ist freilich der Gehalt an Vitamin C großen Schwankungen unterworfen. Die Milch von Kühen, die sich auf der Weide befinden, ist viel gehaltreicher, als die der im Stall gefütterten. Daß dann noch Verluste beim Kochen eintreten, wurde bereits erwähnt. Es sei darauf aber nochmals ausdrücklich verwiesen.

Bei *Brustkindern* treten übrigens auch zuweilen Mangelerscheinungen auf, wenn die Milch der Mutter arm an Vitamin C ist infolge ungenügender Aufnahme von Gemüse und Obst.

Neuerdings hat man beim *künstlich ernährten Säugling* den Forderungen nach genügender Zufuhr von Vitamin C durch Schaffung der sogenannten *Alete-Milch* (MALYOTH³) Rechnung getragen. Diese ist eine gesäuerte Vollmilch in Pulverform, enthält Vitamin C in Form von natürlichem Citronensaft; infolge seiner sauren Reaktion und seines Gehaltes an Pektinen kommt es zu einer für den Verdauungsvorgang besonders günstigen, feinflockigen Verteilung der Eiweißkörper der Milch. Als Kohlehydrate sind außer Milchzucker ein Gemisch von Dextrin-Maltose vorhanden. Ihr Calorienwert beträgt 960 pro Liter. Man verabreicht zu jeder Mahlzeit eine bestimmte Menge des Pulvers, in der dazu gehörenden Menge abgekochten Wassers gelöst; wird die Milch jedesmal frisch zubereitet und kochfrisch genossen, so geht nur sehr wenig Vitamin C verloren. *Ihr Gehalt ist ungefähr der der Frauenmilch.*

Des weiteren hat sich die frühzeitige Darreichung (vom 4. Monat an) von Gemüse (insbesondere von Spinat und Mohrrüben) sowie von Citronen- und

¹ NEUWEILER: Z. Vitaminforsch. 6, 75 (1937). ² WACHHOLDER: Klin. Wschr. 1936 I, 593.
³ MALYOTH: Med. Klin. 1938, Nr 47.

Apfelsinensaft ganz vorzüglich bewährt. In Zusammenhang damit ist die BARLOWSche Krankheit (= der kindliche Skorbut) sehr viel seltener geworden.

b) Für das heranwachsende Kind hat man die zur Herbeiführung einer maximalen Sättigung notwendige Ascorbinsäuredosis festzustellen versucht. Sie beträgt nach EVERSON und DANIELS¹ 113—143 mg (7,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht). Die *mittlere optimale Dosis* wird bei 30 mg angenommen werden können.

c) Für den gesunden heranwachsenden Menschen ist man auf ganz verschiedenen Wegen zu der Durchschnittszahl von 50 mg Ascorbinsäure pro Tag gekommen. Doch entspricht diese Zahl sicherlich nicht dem Optimum. Die sehr gründlichen Arbeiten von VAN EEKELEN und NIEDERBERGER u. a. haben immer wieder zu den gleichen Mittelwerten geführt. Folgende Tabelle enthält die Mengen rohen Gemüses bzw. Obstes, in denen der Tagesbedarf von 50 mg enthalten ist².

Tabelle 5.

Im folgenden sind die Mengen *rohen Gemüses bzw. Obstes* angeführt, die den Tagesbedarf an Vitamin C — ungefähr 50 mg — gerade zu decken imstande sind.

10— 20 g Hagebutten	150 g Spinat
25— 30 g reifer süßer Paprika	160— 400 g Stachelbeeren
150—200 g Apfelsinen oder Citronen, entsprechend 80 cem Apfelsinen- oder Citronensaft	200— 300 g Wirsing
60—100 g Rosenkohl	200—2000 g Tomaten
100—120 g frische grüne Erbsen	250 g Himbeeren
100—120 g Erdbeeren	300— 350 g Rhabarberstengel
100—150 g Grünkohl	300—1000 g Kartoffeln
120—160 g Rotkohl	500 g Kirschen oder Pfirsiche
150—160 g Spargel	1000 g Äpfel oder Zwetschgen
150—200 g Kohlrabi	100—1000—2000 g frische grüne Gurken
160—200 g rote Johannisbeeren	2500 g Birnen
	1000—3000 g Weintrauben
	1000—3000 g Karotten

d) Der Bedarf im höheren Alter. Die Angabe, daß im *höheren Alter* der Bedarf an Vitamin C gesteigert ist, erscheint zunächst auffallend. Bekanntlich sinkt ja mit dem fortschreitenden Lebensalter der Nahrungsbedarf, entsprechend dem geringer werdenden Umsatz, langsam ab; auf der anderen Seite ist es uns vom hohen Alter ganz geläufig, daß mit der fortschreitenden Atrophie der Organe nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern sicherlich auch die Apposition der einzelnen Nährstoffe schwieriger wird. Für die Resorption der Glucose im Darm ist jedenfalls nach H. SCHROEDER das Vitamin C unentbehrlich. So ist es also durchaus denkbar, daß zur Aufrechterhaltung der regulären Aufnahme der Nährstoffe im hohen Alter mehr Vitamine aufgenommen werden müssen, damit sich der Ernährungsvorgang in der richtigen Weise vollzieht. Wenn wir bedenken, daß die Vitamine zum großen Teil Katalysatoren des Stoffwechsels sind, so würde man sich gut vorstellen können, daß zur Verhinderung einer vorschnellen Atrophie der Gewebe eine verstärkte Zufuhr dieser Stoffe notwendig ist. Vielleicht ist es so, daß vom alternden Organismus ein größeres Quantum von allen Vitaminen benötigt wird. Wenn unter ihnen das Vitamin C eine Sonderstellung einnimmt, so könnte diese Tatsache vielleicht dadurch erklärt werden, daß das Vitamin C, wie wir gehört haben, durch sein besonders hohes *Redox-Potential*

¹ EVERSON and DANIELS: J. Nutrit. (Amer.) 12, 15 (1936). ² Mercks Jber. 1936.

ausgezeichnet ist; und zwar ist dieses stark negativ. Aufgabe der zukünftigen Forschung würde es sein, die besondere Bedeutung dieses negativen Potentials für den Zellaufbau und -abbau im einzelnen klarzulegen. Wenn man die Frage des erhöhten Vitamin C-Bedarfs im Stoffwechselforschung weiter klären will, so wird man beachten müssen, daß möglicherweise ältere Menschen im Durchschnitt (im Vergleich mit jüngeren Menschen) unter sonst gleichen Verhältnissen weniger mit Vitamin C abgesättigt sind als junge; man denke nur an die im Alter häufig nicht optimal funktionierende Salzsäuresekretion des Magens, an die ungenügende Kautätigkeit, an die Abneigung alter Menschen gegen reichliche Gemüse- und Obstzufuhr u. d. m. Alle diese Dinge müssen berücksichtigt werden, insbesondere auch die Tatsache, daß bei vielen alten Leuten die wirtschaftliche Lage zu einer einseitigen Vitamin C-armen Ernährung führt.

Der ganze Fragenkomplex bedarf sicherlich noch weiterer Bearbeitung. Von einigen Autoren wird der *Bedarf bei alten Menschen um 50% höher angegeben als in mittleren Jahren, das heißt 75 mg gegenüber 50 mg Ascorbinsäure pro Tag*. Über meine eigenen Untersuchungen zu dieser Frage soll in dem Abschnitt — Klinische Untersuchungen — Näheres mitgeteilt werden.

2. Unter besonderen Verhältnissen.

a) WACHHOLDER konnte feststellen, daß durch **schwere körperliche Arbeit** ein Mehrverbrauch von 25—30 mg pro Tag entsteht. In dem 20-km-Gepäckmarsch, beschrieben von H. SCHROEDER, sank der Vitamin C-Spiegel im Blut um etwa 33% ab. Ob *während der Olympiade* Blutuntersuchungen gemacht worden sind, ist mir nicht bekannt; man konnte aber beobachten, daß die *Teilnehmer während des Trainings instinktiv als Hauptnahrung Obst zu sich nahmen; also Vitamin C-reiche Nahrung, und zwar wurden bis 300 mg am Tage aufgenommen!*

b) In der **Gravidität** besteht ebenfalls ein erhöhter Vitaminverbrauch (unter anderem mit der Hilfe der Ausscheidungsmethode von NEUWELLER nachgewiesen). Der Bedarf ist nicht nur durch den heranwachsenden Fetus gesteigert, sondern auch durch die Umstellungen, die im Uterus und in der Mamma stattfinden.

Nach GUGGISBERG ist der Vitamin C-Gehalt des Blutes bei der Gravidität meist erniedrigt (etwa 5 mg pro Mille!), nicht selten begegnet man den *Erscheinungen eines latenten Skorbut*s. Der Fetus des Meerschweinchens ist vielleicht imstande, Ascorbinsäure zu synthetisieren und die Mutter vor Skorbut zu schützen (im Gegensatz zum menschlichen Fetus, der keine Ascorbinsäure synthetisieren soll).

c) **Lactation**. Bei der Wöchnerin und bei der stillenden Mutter ist der Bedarf an Vitamin C wie auch an anderen Vitaminen gesteigert; hauptsächlich durch die Ausscheidung mit der Milch, nebenbei auch durch die Veränderungen im Stoffwechsel des Puerperalzustandes. Nach WIDENBAUER ist der *Vitamin C-Verbrauch 2mal so groß als sonst. Wöchnerinnen sollen deshalb (wie BAUMANN fordert) eine besondere Nahrung bekommen, die gewöhnliche Spitalkost ist unzureichend*.

3. Unter pathologischen Verhältnissen

ist der Verbrauch ebenfalls erhöht; bei *akuten und chronischen Infektionskrankheiten, bei Magendarmstörungen* und anderen wurde dies festgestellt. Näheres im folgenden Kapitel über den Stoffwechsel.

Stoffwechsel.

Das Vitamin C ist dasjenige Vitamin, bei welchem der Durchgang durch den Körper zuerst verfolgt werden konnte. Wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, liegt der Bedarf an Vitamin C in einer ganz anderen Größenordnung als der der übrigen Vitamine. Während wir es bei den Vitamin A, B, D mit Mengen um etwa 1 mg zu tun haben, liegt die Zahl für das Vitamin C etwa bei einem 50mal so hohen Wert.

Die starke Reduktionskraft der Ascorbinsäure und die Möglichkeit, auf dieser Eigenschaft ein quantitatives Bestimmungsverfahren aufzubauen, führte dazu, daß man in wenigen Jahren einen sehr genauen Einblick in die Verteilung des Stoffes im Organismus hatte, über seine Aufnahme und Ausscheidung unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Wie im Kapitel „Vorkommen in der Natur“ gezeigt wurde, ist der Gehalt der einzelnen Organe an Ascorbinsäure sehr verschieden. In der folgenden Aufstellung seien die wichtigsten Vitamin C-haltigen Organe genannt; an ihrer Spitze die gehaltreichsten: *Nebenniere — Linse des Auges — Gelbkörper — Gehirn — Hypophyse — Pankreas — Kammerwasser*. Die Angaben über den Dünndarm schwanken, in jedem Falle muß er als Speicherungsorgan anerkannt werden. Die durch VAN EEKELEN gegebene Möglichkeit einer genauen quantitativen Bestimmung der Ascorbinsäure im Blut erlaubt heute wichtige Einblicke in den Vitamin C-Bestand des Organismus; wir werden darauf noch zurückkommen.

Eine ganz außerordentlich große Zahl von Untersuchungen liegt vor *über die Vitamin C-Ausscheidung im Harn*. Es kann an dieser Stelle nicht im einzelnen darauf eingegangen werden. Angesichts der Tatsache, daß im Harn neben der Ascorbinsäure eine ganze Zahl von anderen Substanzen mit der Fähigkeit der Reduktion vorkommt, darf der jeweils gefundene Reduktionswert niemals schlechthin auf Ascorbinsäure bezogen werden. Die bei gewöhnlicher Ernährung erhaltene Zahl gibt also nicht ohne weiteres Aufschluß über die Ascorbinsäureausscheidung. Anders liegen die Dinge bei sehr reichlicher Aufnahme von Vitamin C; die in solchen Fällen gefundenen reduzierenden Substanzen dürfen zum größten Teil als Ascorbinsäure angesehen werden. Im Forschungslaboratorium der *Firma Merck* konnte die Ascorbinsäure in krystallinischer Form tatsächlich aus dem Harn isoliert und identifiziert werden.

Sehr aufschlußreich sind die *Ergebnisse von Untersuchungen an Gesunden und Kranken*, bei denen die *Ausscheidungsverhältnisse im Harn nach Zufuhr größerer Mengen* geprüft wurden. Zunächst ergab sich die wichtige Feststellung, daß bei Zufuhr von etwa 300—500 mg per os (nach vorausgegangener gewöhnlicher Ernährung) die tägliche Kontrolle etwa am 4. Tag einen plötzlich starken Anstieg erkennen läßt: Etwa 80—90% der eingeführten Menge kommen zur Ausscheidung. Diese Befunde wurden von den verschiedenen Autoren in gleicher Form immer wieder neu erhoben. Die zwanglose Deutung dieser Befunde führt zu der Annahme, daß die Ascorbinsäure, sobald sie im Überschuß dem Organismus angeboten wird, zur Ausscheidung gelangt. Die *Möglichkeit einer Speicherung im größeren Umfang besteht nicht*. Die Tatsache, daß bei vorher ungenügender Versorgung des Körpers mit Vitamin C während längerer Zeit eine Retention erfolgt, sobald man größere Mengen auf einmal zuführt, spricht ganz in diesem Sinne. Der Körper füllt dann die geleerten Speicher wieder auf. Es ist klar, daß

man durch die Beobachtung der Ausscheidung bei Zufuhr großer Mengen einen Einblick in den Bestand des Körpers an Vitamin C erhalten kann. Zu dem hier gedeuteten Problem liegt eine gewaltige Zahl von Beobachtungen vor. Man hat in den letzten Jahren die Frage des Vitamin C-Bestandes des Organismus methodisch untersucht und den besten Weg zu einer raschen Orientierung gesucht. Hat man nicht Zeit, sich in mehrtägigen Versuchen bei regelmäßiger Zufuhr größerer Mengen von Ascorbinsäure (etwa 300—500 mg pro Tag) an Hand der Ausscheidung über das Vorliegen eines „Defizits“ — wie man sich neuerdings gerne ausdrückt — zu unterrichten, so ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

Man überschwemmt den Körper mit einer erheblichen Menge von Vitamin C (500—2000 mg), die innerhalb weniger Stunden gereicht wird, und prüft die Ausscheidung im Harn nach 3—5 Stunden. Liegt die Reduktion bei dem Doppelten des Ausgangswertes, wobei ein Wert von 5 mg-% erreicht werden muß, so kann von einem Defizit nicht gesprochen werden; man muß im Gegenteil annehmen, daß hier die Vitamin C-Speicher gefüllt waren und die Zufuhr einen starken Überschuß über das Notwendige bedeutet. Die naheliegende Frage, ob ein Defizit nicht ebenso wie durch ungenügende Zufuhr auch durch erhöhten Verbrauch entstehen kann, wird noch an anderer Stelle besprochen werden. An dieser Stelle soll nur daraufhin gewiesen werden, daß mit fortschreitendem Lebensalter der Vitamin C-Verbrauch anzusteigen scheint. Eines ist jedenfalls sicher, daß nach den schönen Untersuchungen von JAWORSKY, ALMADEN und KING¹ der Gehalt der Organe an Vitamin C im höheren Alter sinkt. Als Beispiel sei genannt das Verhalten der Nebenniere hinsichtlich ihres Gehaltes an Vitamin C in den verschiedenen Altersstufen:

Fetus von 4 Monaten	182 mg-%
Kind bis zu 10 Jahren	50—60 mg-%
Erwachsene bis 45 Jahre	40 mg-%
Mensch im hohen Alter: Absinken auf	23 mg-%.

MARINESCOU u. a.² fanden die gleiche Abnahme des Vitamin C im Alter im *Liquor* (Herabsinken von 25 mg pro Mille auf 3 mg pro Mille)..

In die gleiche Richtung weisen die Untersuchungen über den Gehalt des *Corpus luteum* durch BISKIND und GLICK³: Der Gehalt im jugendlichen Alter beträgt 7,5 mg, der des reifen *Corpus luteum* 140 mg. Später sinkt der Gehalt ab auf 80 mg bis zum Anfang der Involution und geht dann noch weiter auf 35 mg zurück; das *Corpus luteum* ist dann völlig atrophisch geworden.

Einen wichtigen Einblick in die Bedeutung des Vitamin C für den Stoffwechsel hat uns die Prüfung während der *Gravidität* und *Lactation* ergeben (NEUWEILER, GAETGENS u. a.). NEUWEILER konnte mit Hilfe der Ausscheidungsmethode einen erhöhten Verbrauch nachweisen. Er belastete drei Gruppen von Frauen: Nichtschwangere, Schwangere und Stillende morgens mit 200 mg Ascorbinsäure intravenös. Der Urin der nächsten 3 Stunden wurde auf seinen Gehalt an Vitamin C untersucht. Es fand sich bei den beiden letzten Gruppen eine bedeutend kleinere Ausscheidung, als bei den nichtschwangeren Frauen. Nach WIDENBAUER steigt der Vitamin C-Bedarf der stillenden Frau auf das 2fache der Norm an.

¹ JAWORSKY, ALMADEN and KING: J. of biol. Chem. **106**, 525 (1934).

² MARINESCOU: Bull. Sect. sci. Acad. roum. **17** (1936).

³ BISKIND and GLICK: J. of biol. Chem. **113**, 27 (1936).

Im Zusammenhang hiermit bringen wir noch einiges über den Vitamin C-Gehalt einzelner für die Gravidität wichtiger Organe. BISKIND und GLICK¹ untersuchten den Vitamin C-Gehalt des *Corpus luteum* während der Schwangerschaft. Sie fanden einen Gehalt von 200 mg in den ersten 7 Monaten, 110 mg im 8. Monat, während der Gehalt des reifen *Corpus luteum* (außerhalb der Schwangerschaft) 140 mg beträgt. GIROUD fand ähnliche Werte bei der schwangeren Kuh: 143 mg bis zum 6. Monat, im 9. Monat eine Abnahme bis 120 mg.

Der Gehalt der *Placenta* beträgt nach NEUWEILER² 4,5—37,5 mg-% Ascorbinsäure. *Dieses Organ besitzt eine bedeutende Stapelfähigkeit für Vitamin C während der ganzen Schwangerschaft.*

Es besteht weiter noch ein *Unterschied in den Vitamin C-Werten der Organe der beiden Geschlechter.* Nach GIROUD enthält die

Nebenniere des weiblichen Meerschweinchens	141 mg	gegenüber	119 mg	beim männlichen
Leber	34 mg	„	32 mg	„
Niere	13 mg	„	12 mg	„
Nebenniere	261 mg	Pferdes	198 mg	„
Leber	21 mg	„	20 mg	„
Niere	11 mg	„	10 mg	„

Wie im vorigen Kapitel schon erwähnt, sind *pathologische Verhältnisse* auf den Vitamin C-Stoffwechsel von Einfluß.

Bei verschiedenen *akuten und chronischen Infektionskrankheiten* verarmt der Körper an Vitamin C. Dies ist unter anderem bekannt bei *Pneumonie, Diphtherie, Typhus, Polyarthrit, Grippe, Rheumatismus, Tuberkulose* und *Lues*. GANDER beschreibt einen Fall von Grippe bei einem 34jährigen Mann, bei dem der Bedarf an Vitamin C um etwa 60% stieg.

Bei pathologischen Veränderungen im *Magendarmkanal* kann infolge einer *Resorptionsstörung* ein Defizit entstehen; so wird bei der chronischen Gastroenteritis infolge der beschleunigten Darmassage weniger Vitamin resorbiert (STEPP). Andererseits können *Bakterien* (Colibakterien, Paratyphus B, Streptokokken und Staphylokokken) zu Vitaminmangel führen, indem sie das *Vitamin C zerstören* (STEPP, SCHROEDER). Schließlich fand sich ein erhöhter Vitaminverbrauch bei *Diabetes* und beim *Carcinom* (SCHROEDER).

Ebenso hat man bei verschiedenen *Augenkrankheiten* eine *Abnahme des Vitamin C* festgestellt, so im Kammerwasser der Katarakt, des Glaukoms, der Retinitis pigmentosa, der chronischen Uveitis und der Hydropthalmie.

Weiter fand man einen herabgesetzten Vitamin C-Wert des Liquors bei *progressiver Muskelatrophie* und bei *multipler Sklerose*.

Schaltet man das *Vitamin C* bei Tieren, die die Ascorbinsäure *nicht synthetisieren, aus der Nahrung aus*, so läßt sich feststellen, daß die Vitamin C-Werte der einzelnen Organe nach einiger Zeit bis zu ungefähr der gleichen Stufe herabsinken. Eine Ausnahme macht die Hypophyse; diese behält nach GIROUD ihren hohen Vitamin C-Gehalt länger als alle anderen Organe. Bei Tieren dagegen, die die Ascorbinsäure selbst zu synthetisieren vermögen, unterscheiden sich die Vitamin C-Werte der Organe nach Vitamin C-freier Fütterung nur wenig von denjenigen der Tiere, die normal ernährt wurden. Eine Erklärung für diese

¹ BISKIND and GLICK: J. of biol. Chem. 113, 27 (1936).

² NEUWEILER: Klin. Wschr. 1935 I, 1040—1041.

Tatsache liefern die bedeutungsvollen histochemischen Untersuchungen TONUTTI¹. Dieser Forscher konnte zeigen, daß *bestimmte Synthesen in der Zelle, vor allem auch die Bildung der Hormone, nur dann ungestört erfolgen, wenn ein gewisser Gehalt an Vitamin C gewährleistet ist*. Gerade der hohe Gehalt der innersekretorischen Drüsen an Vitamin C ist Ausdruck der besonderen Leistung, die die hormonproduzierenden Zellen zu erfüllen haben.

Über einige wichtige Beziehungen des Vitamin C zu den innersekretorischen Drüsen und zu den Hormonen.

Auf enge Beziehungen zwischen den Vitaminen und Hormonen wurde man schon sehr frühzeitig aufmerksam. Der Versuch einer umfassenden Darstellung dieser Beziehungen wurde zuerst im Jahre 1933 von STEFF und KÜHNAU unternommen. An Hand von zahlreichen Beispielen konnten sie zeigen, daß genetische, synergetische und antagonistische Beziehungen bestehen. An dieser Stelle soll nur über einiges, soweit es für das Vitamin C von Interesse ist, berichtet werden. Die Feststellung SZENT-GYÖRGYIS (1928), daß die Nebennieren reich an Ascorbinsäure sind, hat zuerst Anlaß gegeben, nach *Beziehungen zwischen Vitamin C und Adrenalin* zu suchen. Von KREITMAIR² wurde zuerst am Blutdruck eine Aktivierung des Adrenalins durch das Vitamin C erkannt.

In neuester Zeit hat dann REISER³ in Versuchen an der Rückenmarkskatze sehr eindrucksvoll die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch die Ascorbinsäure zeigen können. Schon nach der Beobachtung von H. SCHROEDER, daß Ascorbinsäure die Oxydation des Adrenalins an der Luft zu verhindern vermag (mit Ascorbinsäure versetzte Adrenalinlösung wird bei Stehen an der Luft nicht rot, sondern bleibt farblos) konnte man annehmen, daß die Ascorbinsäure gegenüber dem Adrenalin die Rolle eines Stabilisators spielt. Recht bezeichnend ist in diesem Zusammenhang übrigens die Beobachtung HANS VON EULERS, daß durch Adrenalininjektion die Nebennieren ihr Vitamin C verlieren.

Noch zahlreiche klinische Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen der *Bildung von melanoidem Pigment und dem Ascorbinsäurestoffwechsel* weisen auf manche noch nicht genügend geklärte Beziehungen hin. Das Vitamin C scheint der Bildung der melanoiden Pigmente entgegenzuwirken; andererseits scheint kein Zweifel darüber zu bestehen, daß das *Nebennierenrindenhormon bei der ADDISONschen Krankheit in Verbindung mit Ascorbinsäure stärker wirkt*.

Über eine direkte Beziehung des Vitamin C zum *Thyroxin* kann zur Zeit etwas Verbindliches nicht gesagt werden, da widersprechende Angaben vorliegen. Man könnte sich indes die Vorstellung bilden, daß auf dem Wege über den Antagonismus zwischen den Vitaminen A und C doch eine, wenn auch vorläufig nicht ganz klar erkennbare Beziehung, vorliegt. Nach Untersuchungen von H. BERG⁴ sinkt der *Adenylpyrophosphorsäuregehalt* des Herzmuskels — notwendig für die Kontraktion des Herzens — um 25—50%, wenn man das Tier mit Thyroxin vergiftet. Durch Vitamin C-Gaben bleibt der Gehalt der Adenylpyrophosphorsäure ungefähr gleich.

¹ TONUTTI: Z. klin. Med. **132**, 443 (1937).

² KREITMAIR: Arch. f. exper. Path. **176** (1934).

³ REISER: Arch. f. exper. Path. **190**, 384 (1938).

⁴ BERG, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 359 (1937).

Die hier geschilderten Beobachtungen mögen genügen, um zu zeigen, wie eng die Verbindungen sind, die zwischen Vitaminen und Hormonen im Stoffwechsel bestehen.

Daß die *Ascorbinsäure* auch bei der *Blutbildung* eine Rolle spielt, scheint sicher zu sein (KREITMAIR); insbesondere wurde von SEYDERHELM und GREBE eine besondere Beeinflussung der *Reticulocytenbildung* festgestellt. Untersuchungen über die *Beeinflussung des Gasstoffwechsels* sowie des *Eiweiß-, Fett- und Mineralstoffwechsels* durch die *Ascorbinsäure* haben grobe Ausschläge zwar nicht ergeben, wohl aber scheinen Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel vorhanden zu sein. Nachdem von STEFF, SCHROEDER und ALTENBURGER eine Senkung des Blutzuckers nach intravenösen *Ascorbinsäure*gaben festgestellt werden konnte, hat ALTENBURGER gezeigt, daß die *Ascorbinsäure* in den *Glykogenabbau* in der Leber eingreift, und zwar im Sinne einer Hemmung des Thyroxineinflusses. Von klinischem Interesse dürfte vielleicht die Angabe sein, daß *kombinierte Anwendung des Vitamin B₁ und C* den *Blutzucker des Diabetes senkt*.

Das Eingreifen der *Ascorbinsäure* in die *Tätigkeit der Fermente* im Sinne einer *Aktivierung* (durch die reduzierte Form) und einer *Inaktivierung* (durch die oxydierte Form) ist an früherer Stelle schon erwähnt worden. An dieser Stelle sei erneut darauf hingewiesen. Da die Hormone an der Steuerung des Stoffwechsels in so entscheidender Weise beteiligt sind, sei hier nochmals an den *hohen Gehalt der innersekretorischen Drüsen an Vitamin C* erinnert, worüber ausführlich in der Tabelle 4 die Rede war.

Beziehung des Vitamin C zu den anderen Vitaminen.

So, wie ganz allgemein in der Natur alle Wirkungen durch ein Gleichgewicht von Kräften geregelt werden, was am deutlichsten durch den Antagonismus der Hormone zum Ausdruck kommt, so begegnen wir auch bei den Vitaminen solchen Beziehungen, die wir unter dem Gesichtspunkt von Wirkung und Gegenwirkung betrachten.

Zwar ist uns über ihre Bedeutung im pflanzlichen Organismus noch so gut wie nichts bekannt (wie leider die Bedeutung der Vitamine in der Pflanzenwelt noch kaum studiert ist), im Tierexperiment jedoch ist man ebenso wie beim Menschen auf solche Beziehungen immer wieder aufmerksam geworden. Besonders hat auch das Studium der Hypovitaminosen zu einer Betrachtung solcher Beziehungen geradezu herausgefordert. Man hat vor allem den Antagonismus zwischen den Vitaminen C und A seine Aufmerksamkeit geschenkt. H. VON EULER, WENDT und SCHROEDER konnten zeigen, daß selbst gewaltige Dosen von Vitamin A eine Hypervitaminose nicht zur Folge haben, wenn man gleichzeitig große Mengen von *Ascorbinsäure* verfüttert. Daß eine C-Hypervitaminose bisher nicht erzielt werden konnte, erklärt sich wohl daraus, daß sich der Organismus eines Überschusses mit Leichtigkeit entledigt. Über Beziehungen zwischen C und B₁ ist im vorhergehenden Kapitel gesprochen worden.

Pharmakologie.

Die Synthese der *Ascorbinsäure*, die ihre Herstellung im großen ermöglichte, hat sehr bald Anlaß zur pharmakologischen Prüfung auch am Menschen gegeben. Es konnte sehr bald gezeigt werden, daß sie selbst bei *Darreichung*

großer Mengen völlig unschädlich ist. Die *parenterale* Anwendung hat sich sehr schnell eingeführt, da bei peroraler Zufuhr Verluste eintreten können, falls von seiten des Magendarmkanals Störungen vorliegen. Wie schon erwähnt wurde, kann bei pathologischer Keimbesiedlung des Magens und Dünndarms das Vitamin C zerstört werden.

Als *Natriumsalz* macht die Ascorbinsäure weder bei subcutaner noch bei intramuskulärer Injektion erhebliche Beschwerden; intravenös gegeben, führt sie bei Anwendung großer Dosen zu einer leichten Blutdrucksenkung.

Von der *stabilisierenden Wirkung der Ascorbinsäure auf das Adrenalin* war bereits im vorausgehenden Kapitel die Rede. Daneben kann man in manchen Fällen von einer Wirkungssteigerung durch die Ascorbinsäure bei manchen Arzneimitteln sprechen. In anderen Fällen scheint die *Toxizität einiger Arzneimittel durch das Vitamin C vermindert zu werden*, wie AULER angibt. Genannt sei in diesem Zusammenhang das *Germanin*, dessen Wirkungsbereich sich anscheinend auf diese Weise erweitern läßt. Die klinische Forschung hat des weiteren beim *Neosalvarsan* eine solche *Entgiftung* feststellen können. *Möglicherweise spielt bei der Wirkung mancher Pharmaca der Vitamin C-Bestand des Körpers eine wichtige Rolle*¹. Es ist denkbar, daß z. B. eine bestimmte Dosis Neosalvarsan von einem Organismus, bei dem der Vitamin C-Spiegel im Blute hoch liegt, z. B. zwischen 15 und 20 mg pro Mille, besser vertragen wird, als von einem anderen Organismus mit 4—5 mg pro Mille Vitamin C im Blute.

Von HARDE und PHILIPPE wurde übrigens neuerdings auch eine *entgiftende Wirkung* der Ascorbinsäure *gegenüber dem Diphtherietoxin* festgestellt.

Nach den obigen Ausführungen scheint dieser ganze Fragenkomplex einer gründlichen Untersuchung zu bedürfen.

Über die Symptome des C-Mangels beim Menschen.

1. Symptome bei völligem Mangel = Avitaminose.

In der ersten Zeit der Vitaminforschung hat man geglaubt, aus den Ausfallserscheinungen bei Mangel eines Vitamins ablesen zu können, welche speziellen Aufgaben dem fraglichen Stoff im Organismus zukämen. In Wirklichkeit liegen diese Dinge aber doch sehr viel verwickelter; KOLLATH konnte nämlich die höchst wichtige Feststellung machen, daß bei Tieren, so bei der Ratte, die bei Vitamin C-freier Ernährung keine Mangelsymptome bekommen, weil sie in ihrer Leber die Ascorbinsäure aufzubauen vermögen, klassische Skorbuterscheinungen auftreten, wenn man ihrer Nahrung sämtliche wasserlöslichen Vitamine entzieht. Diese Beobachtungen KOLLATHs müssen vielleicht mit der Annahme erklärt werden, daß durch die Wegnahme der wasserlöslichen Vitamine aus der Nahrung die Komplexwirkung der Vitamine in irgendeiner vorläufig noch nicht zu übersehenden Weise gestört wird. Inwieweit eine solche Störung der Komplexwirkung auch beim Skorbut des Meerschweinchens und des Menschen eine Rolle spielt, ist im Augenblick nicht zu übersehen. Man wird vorläufig folgendes sagen können: Wird ein Vitamin aus der Zusammenarbeit aller Vitamine entfernt, so wird wohl die Wirkung der in der Nahrung verbleibenden Vitamine eine andere. Die ganze Frage bedarf noch des weiteren Studiums. Ohne dem

¹ Die hier geschilderten, im Gespräch mit Prof. STEPP besprochenen Gedanken sollen an Hand klinischer Untersuchungen weiter geprüft werden.

vorgreifen zu wollen, was die weitere Forschung hier ergeben wird, darf man aber heute doch schon sagen, daß die *Störung beim menschlichen Skorbut, ebenso wie beim Meerschweinchen, die von dem Mesenchym abstammenden Organsysteme betrifft*. Die Blutungen, die dem Skorbut das Gepräge geben, erklären sich durch *ungenügende Bildung der die Endothelzellen verbindenden intercellulären Kittsubstanz*. Untersuchungen an Gewebskulturen zeigen in die gleiche Richtung. Die skorbutischen Blutungen betreffen *Zahnfleisch, Muskulatur, Unterhautzellgewebe und Haut*, vor allem aber *Gelenke und Periost*.

Neben der Neigung zu diesen Blutungen ist der Skorbut charakterisiert durch *Osteoporose* mit Neigung zu Frakturen. Diese Osteoporose erklärt sich durch eine veränderte Funktion der Knorpelzellen. Die regelmäßig bei Skorbut gefundenen *Zahnveränderungen* beruhen auf Degeneration der Odontoblasten, die durch Bindegewebe ersetzt werden. Daß die Zähne als Abkömmlinge des Ektoderms mitbetroffen werden, obwohl, wie oben ausgeführt wurde, bei C-Mangel das Mesenchym vorwiegend notleidet, erklärt sich wohl durch die enge Verbindung der Zähne mit dem Kiefer. Auf Einzelheiten der dentalen und paradentalen Veränderungen kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt mögen werden die *Veränderungen des Zahnfleisches*, das einen eigenartigen schwammigen Charakter annimmt, eine blaurote Verfärbung und Neigung zu Blutungen zeigt. Die regelmäßig den Skorbut begleitende *Anämie* ist auf eine ungenügende Erythroblastose im Knochenmark zurückzuführen. Man kann sich in der Tat davon überzeugen, daß das rote Knochenmark beim Skorbut aplastisch wird.

Der *Meerschweinchenskorbut* gleicht dem menschlichen Skorbut weitgehend. Einzelheiten können hier nicht besprochen werden.

Von dem *klinischen Bild des menschlichen Skorbut*s sei hier noch einiges erwähnt. Der Beginn ist schleichend. Veränderungen der *Haut*, die einen schmutzigen und fahlgelben Ton annimmt und gleichzeitig eine eigentümliche *Trockenheit* aufweist, fallen zunächst auf. Der Kranke wird leicht *müde*, klagt über *Herzklopfen* und *Atemnot*, ferner über ziehende rheumatische Schmerzen in den Extremitäten. Dann erst kommen die charakteristischen Blutungen in die Muskulatur, in das subcutane Bindegewebe, in die Haut und in das Zahnfleisch. Später werden auch Gelenke und Periost ergriffen.

Diese Erscheinungen können sehr rasch eine Deutung finden, wenn man *den Gehalt des Blutes an Vitamin C* quantitativ bestimmt. Werte im Blut *unter 4 mg pro Mille* sprechen für *Skorbut*. Recht charakteristisch sind die Zahnfleischveränderungen: Schwellung der Interdentalpapillen, Auflockerung, bläuliche Verfärbung und Neigung zu Blutungen. Das RUMPEL-LEEDESche Phänomen ist infolge der Capillarwandschädigung in der Regel positiv, die Thrombocytenzahl im Blute normal.

2. Symptome bei unzureichender Zufuhr von Vitamin C = Hypovitaminosen.

Die Möglichkeit, die Frage eines relativen Vitamin C-Mangels zu studieren, war erst gegeben, als man quantitative Bestimmungsmethoden zur Hand hatte, die es erlaubten, die Nahrung auf ihren Vitamin C-Gehalt zu untersuchen und den Durchgang der Ascorbinsäure durch den Organismus zu verfolgen. Bevor wir darauf eingehen, mögen die Versuche von SZENT-GYÖRGYI erwähnt werden, die für die Klärung der ganzen Frage von so großer Bedeutung waren. Dieser Forscher fütterte eine Gruppe von Meerschweinchen mit skorbuterzeugender

Kost und verabreichte zu gleicher Zeit 0,25—0,5 mg Ascorbinsäure pro Tag, eine Gruppe von gleich ernährten Tieren erhielt einen Zusatz von 1 mg und eine dritte von 1,5 mg Ascorbinsäure. Alle drei Gruppen erschienen vollkommen gesund; bei der ersten und zweiten zeigte die mikroskopische Untersuchung der Zähne indes *Veränderungen an den Odontoblasten*, wie sie für Mangel an Vitamin C charakteristisch sind; bei der dritten Gruppe (die 1,5 mg täglich erhielt) waren die Zähne von genau so tadelloser Beschaffenheit wie bei den Kontrolltieren mit gewöhnlicher Fütterung. Diese höchst interessanten Versuche zwingen zu dem Schluß, daß *die ersten Zeichen einer Störung durch Vitaminmangel nur durch ganz subtile Untersuchungen festgestellt werden können; der allgemeine Eindruck kann jedenfalls der einer vollkommenen Gesundheit sein.*

Man wird sicherlich nicht fehlgehen, wenn man diesen Feststellungen beim Meerschweinchen allgemeinere Bedeutung beimißt und annimmt, daß *beim Menschen die Verhältnisse nicht viel anders liegen.*

Wie häufig hier Hypovitaminosen vorkommen müssen, ist schon aus dem Kapitel über den Bedarf und seine Deckung ersichtlich. Wie dort ausgeführt wurde, ist erstlich die Aufnahme von Vitamin C vor allem in den Wintermonaten vielfach ungenügend — *primäre Hypovitaminose* —, weiter wird durch *Zerstörung des Vitamin C bei Magendarmkrankungen* oder schließlich *durch gesteigerten Verbrauch* (bei Infektionskrankheiten, schwerer körperlicher Arbeit, Wachstum, Gravidität, Lactation u. a.) die Versorgung des Körpers mit Vitamin C unzureichend — *sekundäre Hypovitaminosen.*

a) Primäre Hypovitaminosen.

Die *primären C-Hypovitaminosen* entstehen danach durch ungenügende Zufuhr von Vitamin C mit der Nahrung, ohne daß Erkrankungen vorliegen, die einen Einfluß auf den Vitaminstoffwechsel haben. Die Symptome bedeuten eine Art von Vorstadium des Skorbutts bzw. der MÖLLER-BARLOWschen Krankheit; sie bestehen in *leichter Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Unlust zu körperlicher und geistiger Arbeit, depressiver Stimmung, allgemeiner Schwäche, Appetitlosigkeit, unklaren Muskelschmerzen, weiter in einer eigenartigen Blässe mit Trockenheit der Haut.* Deutlicher wird die Hypovitaminose, wenn *Blutungen* auftreten: *Zahnfleischblutungen* beim Zähneputzen, Neigung zu Nasenbluten, Entstehen „von blauen Flecken“ nach geringen Kontusionen, nicht selten geht diesen Erscheinungen eine *Schwellung und bläulichrote Verfärbung der Interdentalpapillen* voraus. Auch die sogenannte *Frühjahrsmüdigkeit* ist wahrscheinlich Symptom einer C-Hypovitaminose. Die allgemeine *Herabsetzung der Vitalität* äußert sich in *geringer Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionen, z. B. gegen Erkältungseinflüsse.*

Die *Diagnose* ergibt sich aus der *Anamnese* der früher ganz gesunden Menschen, des weiteren durch die *Bestimmung des Vitamin C im Blut und im Harn* (entweder durch Belastungsversuche oder durch Bestimmung des Leerwertes des Harns). Der *Vitamin C-Spiegel des Blutes* liegt normalerweise zwischen 8 und 12 mg pro Mille. Werte unter 4 mg pro Mille müssen als pathologisch angesehen werden. Der Leerwert des Harns beträgt normalerweise 1,8—4 mg-%; bei 1500 ccm Harnmenge würde also pro Tag 27—60 mg reduzierender Stoffe ausgeschieden werden, gegenüber 10—15 mg bei der Hypovitaminose. Beim Skorbut findet man pro 24 Stunden 8—10 mg. Das Defizit wird mittels der

Ausscheidungsmethode bestimmt, indem man große Mengen Vitamin C (500 bis 1000 mg) intravenös injiziert und nach Verlauf von 3—4 Stunden den Urin untersucht. Zuvor sei noch einmal kurz angegeben, wie man hierbei verfährt:

Die Firmen Hoffmann-La Roche und E. Merck bringen zur Titration des Vitamin C Dichlorphenol-Indophenol-Tabletten in den Handel. Man löst 1 Tablette in 50 ccm Wasser auf und fügt 20 ccm frischen Harn hinzu. Tritt innerhalb von 30 Sekunden eine Entfärbung auf, so beträgt der Reduktionswert des Harns 5 mg-% oder mehr; dauert die Entfärbung länger, so ist weniger als 5 mg-% Vitamin C im Harn vorhanden.

Je nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen verabreicht man täglich 500 bis 1000 mg, am besten intravenös, bis der Reduktionswert des Harns mehr als 5 mg-% beträgt. Die hierzu notwendigen Mengen von Ascorbinsäure sind ein *Maß des Sättigungsdefizits*. Für die Diagnose der Hypovitaminose wird dann des weiteren von manchen Autoren die Prüfung auf den Ausfall des RUMPEL-LEEDESchen Phänomens unternommen, wobei die „*Endotheldichte der Capillaren*“ untersucht wird. Nach SEYDERHELM und GÖTHLIN legt man die Staubinde des Blutdruckapparates am Oberarm an, staut 3 Minuten bei einem Druck von 20 mm Quecksilber über den diastolischen Blutdruck. 2 Minuten nach der Abnahme wird die Haut auf Petechien in der Ellenbeuge und am Unterarm untersucht. Dieser sogenannte GÖTHLIN-Test wird aber nach Angabe verschiedener Autoren nicht immer positiv gefunden, es wird daher angenommen werden müssen, daß für die Capillarabdichtung wahrscheinlich noch andere Faktoren außer Vitamin C in Frage kommen (vielleicht Vitamin P).

Schließlich könnte man die Diagnose einer C-Hypovitaminose nachträglich stellen, wenn die beschriebenen Störungen auf Vitamindarreicherung zurückgehen und verschwinden.

Nun ist es freilich sehr fraglich, ob man wirklich das Recht hat, in all diesen Fällen von einer reinen C-Hypovitaminose zu sprechen. Die Kenntnis der engeren Beziehungen zwischen den einzelnen Vitaminen ist leider doch noch recht unzureichend. Man kennt den Zusammenhang des Vitamin B₁ mit dem Kohlehydratstoffwechsel, auf der anderen Seite weiß man auch, daß der Bedarf des Vitamin C bei schwerer körperlicher Arbeit steigt. Da praktisch aber jede stärkere Arbeitsleistung durch vermehrte Kohlehydratverbrennung erfolgt, so sind hierdurch auch Beziehungen des Vitamin C zum Kohlehydratstoffwechsel und damit zum Vitamin B₁ gegeben. Es liegt auf der Hand, wie wichtig es wäre, wenn diese Zusammenhänge noch genauer erforscht würden.

Die Frage einer *engeren Beziehung zwischen den Vitaminen B₁ und C* tritt uns sehr eindrucksvoll in der *Veränderung der Zähne entgegen*, die bei Mangel an den beiden Vitaminen auftreten. Man hat die *Zahnaries* vorwiegend mit *B₁-Mangel* und die *Paradentose* vorwiegend mit *Vitamin C-Mangel* in Verbindung gebracht, wobei freilich noch erwähnt werden muß, daß auch die fettlöslichen Vitamine A und D wahrscheinlich in das Problem hereinspielen. Die schwammige Auflockerung und blaurote Verfärbung des Zahnfleisches, wie sie für den Skorbut charakteristisch ist, tritt in milderer Form auch bei der C-Hypovitaminose oft in Erscheinung; und von vielen Autoren wird in der günstigen Beeinflussung dieser Veränderungen durch Vitamin C ein wichtiges Argument für den angenommenen Zusammenhang gesehen. Wenn man jedoch über eine größere Erfahrung verfügt, wird man zu der Anschauung gedrängt, daß wahrscheinlich die Dinge noch viel verwickelter liegen. Auf jeden Fall soll

eine *Paradentose Veranlassung sein, den Vitamin C-Stoffwechsel etwas genauer zu prüfen*. Die ganze Frage wurde besonders von dänischen Forschern, insbesondere von BRINCH (Kopenhagen), in neuerer Zeit sehr eingehend studiert; bezüglich aller Einzelheiten sei auf die Arbeiten dieses Forschers verwiesen¹.

Ob und inwieweit primäre C-Hypovitaminosen in größerem Umfange vorkommen, ist noch nicht genügend untersucht. Vieles spricht dafür. So hat man bei Schulkindern in Schweden häufig den sogenannten GÖTHLIN-Test positiv gefunden und daraus auf Mangel an C-Vitamin geschlossen; doch wird dieser Test nicht von allen Autoren als beweiskräftig angesehen. Man wird die Frage also noch weiter verfolgen müssen. Von den Versuchen, die darauf ausgehen, eine Vorstellung der Verbreitung der C-Hypovitaminosen zu gewinnen, seien die schönen Untersuchungen von GANDER an Schweizer Soldaten genannt. Er konnte feststellen, daß für 75% der von ihm festgestellten C-Hypovitaminosen mit Sicherheit angenommen werden konnte, daß sie schon vor der Militärzeit bestanden, d. h. in den Dienst mitgebracht wurden; bei den übrigen mußte die unzureichende Verpflegung und die anstrengende körperliche Tätigkeit als Ursache angesehen werden.

b) Sekundäre Hypovitaminosen.

Unter besonderen Verhältnissen kann trotz ausreichender Zufuhr von Vitamin C in der Nahrung sich ein Mangelzustand entwickelt, wenn etwa bei *Magendarmkrankungen ein Teil des zugeführten Stoffes zerstört* wird oder infolge Steigerung der Dünndarmmotorik der *Resorption entgeht*. Es kann aber auch bei *akuten und chronischen Infektionen der Verbrauch gesteigert* sein, so daß die unter normalen Verhältnissen ausreichende Menge mit dem hier gesteigerten Bedarf nicht Schritt hält; *erhöht* ist schließlich der *Bedarf* während des Zustandes der *Gravidität* und der *Lactation*, schließlich scheint auch *schwere körperliche Arbeit* in dem gleichen Sinne zu wirken.

Alle die hier genannten Umstände können Anlaß für die Entstehung einer C-Hypovitaminose sein, die im Gegensatz zu der durch ungenügende Zufuhr entstandenen primären als *sekundäre* Hypovitaminose zu bezeichnen wäre.

Die besondere *Rolle des Vitamin C beim Abwehrkampf gegen Infektionen* wurde zuerst bei der Beschäftigung mit dem experimentellen Meerschweinchen-skorbut erkannt. Ein gut Teil der bei Skorbut erzeugender Kost gehaltenen Tiere geht vorzeitig an sekundär entstandenen Infektionen zugrunde. Dann konnten auch in der menschlichen Pathologie später analoge Beobachtungen über die herabgesetzte Widerstandskraft gegen Infektionen bei ungenügender Vitamin C-Zufuhr gemacht werden.

Für *chronische Infektionen* konnten weiter die gleichen Zusammenhänge nachgewiesen werden. MCCONKEY und SMITH, SCOZ und CATTANEO zeigten die Wirkung des Vitamin C im Auftreten der Tuberkulose beim Meerschweinchen. Von 35 Tieren, die längere Zeit mit tuberkelbacillenhaltiger Nahrung und Vitamin C-reicher Kost gefüttert waren, erkrankten nur 2 Tiere an Tuberkulose; während von 37 Tieren mit Vitamin C-armer Kost und Tuberkelbacillen in der Nahrung 26 an Tuberkulose erkrankten.

Wie im einzelnen die *Erhöhung der Resistenz durch reichliche Vitamin C-Zufuhr und das Absinken der Resistenz durch ungenügende Vitamin-Versorgung*

¹ BRINCH: 6. u. 7. Tagg der Arpa internat., 1937 u. 1938.

in jedem einzelnen Falle von akuten und chronischen Infektionen zu erklären ist, bedarf noch eingehender Untersuchungen. Grundsätzlich wurde jedenfalls festgestellt, daß die Stärke der *Bactericidie* und *Antikörperbildung* mit einem vermehrten Vitamin C-Angebot steigt und mit einem verminderten absinkt. In diesem Zusammenhang möge noch die interessante Beobachtung registriert werden, daß beim C-hypovitaminotischen Tier der *anaphylaktische Shock* besonders stark ausfällt und daß Vitamin C-Gaben ihn abzuschwächen vermögen. Das vollkommen avitaminotische Tier zeigt merkwürdigerweise überhaupt keinen anaphylaktischen Shock mehr (DIEHL an der Klinik STEPP); es scheint, daß der Organismus in diesem Zustand zu der „aktiven Leistung“ des Shocks nicht mehr befähigt ist.

Die interessanten Beobachtungen von JUSATZ¹, demzufolge bei *immunisierten Tieren der Gehalt der Nebennieren an Ascorbinsäure und Glutathion* vermindert ist, wird wohl erst noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden müssen.

Die klinischen Auswertungen der hier geschilderten, zunächst im Tierexperiment studierten Zusammenhänge zwischen Vitamin C und den Abwehrmaßnahmen gegen infektiöse Schädlichkeiten haben nun in der Tat gezeigt, daß auch in der menschlichen Pathologie die Verhältnisse ganz analog liegen. Bei fast allen *akuten und chronischen Infektionen* hat die Prüfung dieser Beziehungen ergeben, daß der *Verbrauch des Vitamin C stark in die Höhe* geht und daß sich sehr bald ein Defizit entwickelt, wenn nicht für entsprechende Zufuhr gesorgt wird. Man hat den sicheren Eindruck gewonnen, daß *reichliche Vitaminzufuhr ausgesprochen günstig wirkt*. Von den Krankheiten, die hier näher untersucht wurden, seien die folgenden genannt: *Polyarthritits rheumatica acuta, Grippe, Meningitis, Erysipel, Masern, Keuchhusten, Scharlach, Typhus, Tuberkulose und Lues*. Die Verabreichung erfolgt am besten parenteral, da bei vielen Krankheiten das Resorptionsvermögen gestört ist.

Besonders interessant sind die Befunde von TONUTTI und MATZNER² bei der *croupösen Pneumonie*. Sie fanden, daß die *segmentkernigen Leukocyten*, die im Exsudat in den Alveolen in besonders großer Zahl auftreten, durch einen *hohen Gehalt an Ascorbinsäure* ausgezeichnet sind; möglicherweise ist der Befund zu der Tätigkeit der Leukocyten bei der Lösung der Pneumonie in Beziehung zu bringen. Ob die besonders günstige Wirkung großer Ascorbinsäuregaben bei der Pneumonie damit irgendwie in Zusammenhang stehen, ist zur Zeit nicht zu sagen.

Von *chirurgischen Infektionen* sei das bedeutende *Vitamin C-Defizit* bei der *Osteomyelitis* besonders erwähnt; hier sind also sicherlich hohe Vitamingaben am Platze.

Wie schon erwähnt, spielt das Vorhandensein von Vitamin C in der Wundbehandlung eine große Rolle; des weiteren in der Callusbildung bei Frakturen. Wie die schönen Untersuchungen von ROEGHOLT³ zeigten, sind für die Callusbildung nicht nur Vitamin C, sondern auch Vitamin B und D notwendig; abgesehen von den Mineralien Calcium und Phosphor. ROEGHOLT stellte fest, daß ohne Vitamin C (also bei skorbutischen Meerschweinchen) überhaupt kein Callus gebildet wird.

Bei den *Erkrankungen des Magendarmkanals* kann eine C-Hypovitaminose auf verschiedenen Wegen entstehen; selbst bei reichlicher Vitaminzufuhr. Das

¹ JUSATZ: Fortschr. Ther. 14, H. 12 (1938).

² TONUTTI u. MATZNER: Klin. Wschr. 1938 I, 63.

³ ROEGHOLT: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 74, Nr 9.

Vitamin C kann durch Mikroorganismen (vor allem *Bacterium coli*) zerstört werden; des weiteren bei *Achylia gastrica* (mit alkalischer Reaktion des Magensaftes). Ist die *Achylie* durch einen B-Mangel bedingt, so kann dieser die Ursache für eine C-Hypovitaminose werden. Weiter kann die C-Hypovitaminose ihre Ursache in ungenügender Resorption (STEPP) infolge erhöhter Peristaltik des Dünndarms ihre Ursache haben. Von EINHAUSER wurden vor allem bei den an- und subaciden Gastroenteritiden und bei der *Achylia gastrica* Resorptionsstörungen festgestellt.

Wird ein kranker Magen über längere Zeit mit vitaminarmer Diät behandelt (Schleim-Breikost), so liegt vielleicht hierin die Ursache für das Chronischwerden einer Gastritis oder eines Ulcus. Es entsteht dann ein ungünstiger *Circulus vitiosus* (STEPP). Es ist seit langer Zeit bekannt, daß bei ungenügender Versorgung mit *Vitamin C* sich eine *Entzündungsbereitschaft und Neigung zu Geschwürsbildung im Magendarmkanal* entwickelt. Diese Zusammenhänge machen es verständlich, wie wichtig es ist, bei Erkrankungen des Magendarmkanals (Gastritis, Gastroenteritis, Ulcus usw.) den Körper reichlich mit *Vitamin C* zu versehen; daß eine Schonkost unter Umständen für die Neigung eines Geschwürs chronisch zu werden, verantwortlich gemacht werden muß, wurde bereits erwähnt. Wie im folgenden Kapitel noch ausgeführt werden soll, ergibt die Untersuchung des *Vitamin C*-Spiegels bei Magendarmerkrankungen auffallend niedrige Werte.

Die bei manchen chronischen Gastroenteritiden bestehende Neigung zur Pigmentierung, wie sie für die *ADDISONsche Krankheit* charakteristisch sind — *Addisonismus* (DIEHL) — ist höchst wahrscheinlich auf dem Umwege über die Nebennieren zu erklären; die engen Beziehungen des *Vitamin C* zu den Hormonen des Nebennierenmarks und der Nebennierenrinde sind ja bekannt.

Eine andere Gruppe von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Vitaminverbrauch besteht, was sich in einem hohen Sättigungsdefizit und in einem niedrigen *Vitamin C*-Spiegel ausdrückt, sind die *bösartigen Tumoren*. Zur Zeit sind sichere Aussagen darüber, ob hier bei den Tumoren verschiedener Organe Differenzen bestehen, nicht zu machen.

Der vermehrte Bedarf an *Vitamin C* während der *Gravidät* und zur Zeit der *Lactation* bei der Frau, wurde an anderer Stelle ausführlich besprochen. Es sei nur erwähnt, daß die Gefahr einer ungenügenden Zufuhr und der Entstehung einer Hypovitaminose hier besonders groß ist. Bei vielen Schwangeren findet sich die für C-Mangel charakteristische Schwellung des Zahnfleisches im Sinne einer *Gingivitis*, die durch C-Vitamin oft rasch zum Verschwinden gebracht werden kann. Die häufig gleichzeitig vorhandene Zahncaries ist sicherlich Ausdruck einer kombinierten Hypovitaminose.

Klinische Beobachtungen über den *Vitamin C*-Spiegel des Blutes bei einigen Krankheiten und im fortgeschrittenen Lebensalter (z. T. mit Erkrankungen der Kreislauforgane).

Während in der ersten Zeit die Klinik nach der Aufdeckung der chemischen Natur des *Vitamin C* nur die Möglichkeit hatte, an Hand von Ausscheidungsversuchen einen Einblick in den Stoffwechsel dieses Körpers zu erhalten, konnte sie später durch die Entwicklung einer nicht allzu komplizierten Methode der Ascorbinsäurebestimmung im Blut darangehen, zunächst einmal durch Samm-

lung von Zahlen einen gewissen Einblick in die Sättigungsverhältnisse des Organismus, sowie in den C-Stoffwechsel überhaupt, zu erhalten. Die ersten Angaben über Befunde bei gesunden Menschen verdanken wir VAN EEKELEN und seinen Mitarbeitern; über die Methode VAN EEKELENS ist an anderer Stelle alles Notwendige mitgeteilt. Seitdem ist aus vielen Kliniken und Krankenhäusern über den Ascorbinsäuregehalt des Blutes bei verschiedenen Krankheitszuständen berichtet worden. Wir verweisen diesbezüglich auf die Arbeiten von FR. HASSELBACH, GANDER und NIEDERBERGER, H. SCHROEDER u. a.

Im folgenden möge über einige Untersuchungen, die an der STEPPSchen Klinik ausgeführt wurden, berichtet werden. Es kann sich hier nicht darum handeln, etwa schon ein abgeschlossenes Bild von den Verhältnissen bei bestimmten Krankheitsgruppen zu geben, es soll vielmehr nur der Versuch gemacht werden, die von einer größeren Zahl von Kranken erhaltenen Untersuchungsergebnisse vorzulegen und zu sehen, wo sich etwa Ansätze für erfolgversprechende größere Reihenuntersuchungen ergeben.

Bevor wir auf die Resultate unserer Bestimmungen eingehen, möge noch kurz ein Punkt berührt werden, der unserer Meinung nach strengste Berücksichtigung verdient. Während eines *Selbstversuches*, den ein Mitarbeiter unserer Klinik unternahm und in dem er an sich selbst die Wirkung einer Vitamin C-freien Kost erproben wollte, sank im Verlauf von 3 Wochen der Vitamin C-Gehalt des Blutes von 12 mg pro Mille (bei Beginn des Versuches) auf 3 mg pro Mille ab. Die gleichzeitige Kontrolle im Harn ergab ein Absinken der Ausscheidung von 18 auf 10 mg pro Tag. Aus diesem Versuch scheint uns eines überzeugend hervorzugehen, daß mangelnde Zufuhr von Vitamin C in der Nahrung sehr schnell ein Absinken des Ascorbinsäurespiegels im Blut zur Folge hat. *Wenn wir also bei den Insassen eines Krankenhauses Blutbestimmungen ausführen, ist es für die Beurteilung der erhaltenen Werte unbedingt notwendig, den Einfluß der Ernährung in Rechnung zu stellen; dabei spielen des weiteren die jahreszeitlichen Verhältnisse eine wichtige Rolle, da im Sommer mit der reichlichen Zufuhr von Gemüse (auch Rohgemüse, wie Salate, Rettiche, Radieschen, Kräuter) und Obst auch die Vitaminaufnahme ganz allgemein eine größere ist. Man müßte also strenggenommen die Ergebnisse der Blutuntersuchungen im Sommer und im Winter (bzw. im Spätsommer und im Frühjahr) getrennt betrachten.* Von großer Bedeutung sind dann weiter *Ernährungssitten* bzw. *Gewohnheiten*; so werden in manchen Teilen Deutschlands (wie z. B. im Rheinland) Gemüse sehr stark bevorzugt; in Süddeutschland dagegen wird mit besonderer Vorliebe Fleisch gegessen. In den Krankenanstalten liegen wiederum besondere Verhältnisse vor. Es liegt vielleicht in der Eigenart der *Krankenhauspflege* begründet, besonders wenn es sich um große Anstalten handelt, daß das *Angebot an roher Pflanzenkost* (Salate und anderes) *gegenüber den Verhältnissen im Einzelhaushalt* ungünstig ist. Man kann es deshalb nicht selten erleben, daß bei einem Kranken, der mit leichten Störungen des Bewegungsapparates oder des Zentralnervensystems in klinische Behandlung kommt, im Verlauf von einigen Wochen der anfänglich normale oder gute Vitamin C-Spiegel auf subnormale Werte absinkt. Es bedarf wohl kaum einer besonderen Erwähnung, daß *für die Beurteilung eines Blutwertes die Zeitspanne vom Beginn der Erkrankung bis zur Untersuchung in Betracht gezogen werden muß.*

Diese kurzen Andeutungen mögen genügen, um zu zeigen, wie vorsichtig man in der Beurteilung von einzelnen Blutwerten sein muß, die ohne näheren Kommentar mitgeteilt werden. Es wird notwendig sein, nicht nur die Jahreszeit, in der die Untersuchungen ausgeführt wurden, zu berücksichtigen, sondern auch durch sorgfältige Erhebung der Anamnese sich darüber zu unterrichten, welcher Art die *Ernährung in den Wochen vor der Blutuntersuchung* gewesen ist; umgekehrt wird man sich auch vergewissern müssen, ob nicht unmittelbar oder längere Zeit vor der Blutentnahme Vitamin C oder Vitamin C-haltige Mittel gegeben worden sind. Schließlich muß man auch Sicherheit haben, daß die untersuchte Person nicht in der zurückliegenden Zeit eine mit Vitaminverschleiß einhergehende Störung durchgemacht hat; wie z. B. eine mehr oder minder schwere Infektion (Pneumonie, Typhus, Grippe usw.). Auch an die Möglichkeit latenter chronischer Erkrankungen, wie Tuberkulose und Syphilis, muß gedacht werden. Bei Frauen muß evtl. das Bestehen einer Gravidität oder eines Wochenbetts berücksichtigt werden. Ob auch besondere Zustände im Leben, wie übermäßige körperliche und seelische Anspannung berücksichtigt werden müssen, ist noch nicht über jeden Zweifel sichergestellt.

Wir wenden uns nun der Besprechung unserer eigenen Untersuchungen zu. Zunächst seien die Kranken mit *Lungentuberkulose* genannt. Fast durchweg handelt es sich um Schwerkranke mit kavernöser Phthisis im Alter von 20 bis über 70 Jahren. Die Werte des Vitamin C-Spiegels im Blut bewegten sich zwischen 2,6 und 6,6 mg pro Mille, die Mehrzahl davon zwischen 2,5 und 4,1 mg pro Mille. Im einzelnen gesehen findet man bei den schwersten Fällen auch die niedrigsten Werte. Wie bereits oben erwähnt, ist bei der Untersuchung natürlich auch stets der Zeitpunkt zu berücksichtigen: War der Kranke im Augenblick der Untersuchung schon über längere Zeit hin im Krankenhaus, so darf der Einfluß der Krankenkost, die sich leider nicht durch hohen Vitamingehalt auszeichnet (wobei der Einfluß des Kochens berücksichtigt werden muß), nicht außer acht gelassen werden. Aber hier hat man ja Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Leichtkranken, die ebensolange bei der gleichen Kost im Krankenhaus liegen. Bei diesen finden sich nie so extrem niedrige Werte. Unsere Beobachtungen scheinen also ganz konform zu gehen mit denjenigen zahlreicher Autoren, die aus Lungenheilstätten über das Vorliegen einer *Hypovitaminose* berichten. Die Literatur kann ihres großen Umfangs wegen nicht berücksichtigt werden, wir verweisen auf die umfassende Darstellung von FRIEDRICH HASSELBACH¹.

Magendarmerkrankungen. In dem Kapitel „Hypovitaminosen“ wurde ausführlich dargelegt, welcher besonderen Art die Zusammenhänge zwischen dem Vitamin C und dem Magendarmkanal sind. W. STEPP hat sie einmal kurz charakterisiert, indem er von *Vitaminmangel als Ursache und Folge von Magendarmerkrankungen* sprach. Man könnte ebensogut die umgekehrte Formulierung verwenden und von *Magendarmstörungen als Ursache und Folge von Vitaminmangel reden*. Damit soll also kurz auf die Möglichkeit einer Zerstörung des Vitamin C bei Erkrankungen des Magen- und Dünndarms hingewiesen, andererseits die Bedeutung einer ausreichenden Zufuhr des unentbehrlichen Stoffes für die normale Funktion des Verdauungstractus betont werden. Freilich muß noch hinzugefügt werden, daß bei manchen Magendarmkranken die vom Arzt verordnete Schonkost, die Breie und Schleimsuppen in den Vordergrund

¹ HASSELBACH, FRIEDRICH: Dtsch. Tbk.bl. 9, 186 (1936).

stellt, geradezu eine Ursache der Hypovitaminose werden kann. Die vielfachen Zusammenhänge, die hier berücksichtigt werden müssen, sind, wie ich glaube, damit genügend klargelegt.

Die Mehrzahl unserer Kranken, die untersucht wurden, und über die hier berichtet werden soll, litt an *Gastroenteritis*, meist mit herabgesetzter Salzsäureproduktion des Magens. Die Blutwerte lagen zwischen 2,15 und 6,4 mg pro Mille, im Durchschnitt bei etwa 4,5 mg pro Mille. Bei diesen Kranken war, soweit sie überhaupt vorher anderweitig behandelt worden waren, die besondere Beziehung des Vitamin C zum Magendarmkanal in der Therapie nicht berücksichtigt. Einige Kranke, die schon früher einmal in der Klinik gewesen waren, und die von uns gegebene Richtlinien mehr oder weniger gewissenhaft eingehalten und Vitamin C entweder in regelmäßigen Abständen injiziert bekommen, oder es peroral aufgenommen hatten (zuweilen traf auch beides zu), zeigten sehr viel höhere Werte; um 10 oder 14 mg pro Mille. Bei den ersten Untersuchungen, die mehrere Monate oder 1 Jahr zurücklagen, waren Blutwerte unter 5 mg pro Mille festgestellt worden.

Bei vorher nicht behandelten Kranken mit einem *Ulcus duodeni*, die fast alle eine Superacidität zeigten, lagen die Verhältnisse im wesentlichen gleich.

Wir konnten also in der Tat feststellen, daß bei den meisten Magendarmkranken Blutwerte gefunden wurden, wie sie für die C-Hypovitaminose charakteristisch sind. Bezüglich der Literatur verweisen wir auf die Arbeiten von H. SCHROEDER¹.

Besonders interessant sind unsere Beobachtungen an Kranken mit *Diabetes mellitus*. Wir verfügen aber zwar nur über einige wenige Beobachtungen, aber sie weisen alle in die gleiche Richtung: Die Zahlen gingen nicht über 4 mg pro Mille hinauf. Bevor man hier bindende Aussagen machen kann, ist es selbstverständlich unbedingt notwendig, noch weitere Erfahrungen zu sammeln. Nur ein kurzes Wort zu der Frage der Beziehungen zwischen dem Vitamin C und dem Kohlehydratstoffwechsel. Bekanntlich weiß man schon aus der frühesten Zeit der Beriberiforschung, daß der Kohlehydratstoffwechsel auf das engste mit dem Beriberischutzstoff verknüpft ist. In den letzten Jahren konnte aus dem THOMASchen Institut in Leipzig von MARTIN und aus der Münchner Klinik durch H. SCHRÖDER gezeigt werden, daß der Insulinbedarf bei einem pankreas-diabetischen Hund größer wird, wenn die B₁-Zufuhr ungenügend ist. Wir stoßen hier also auf enge Beziehungen zwischen dem Vitamin B₁ und dem Insulin. Heute wissen wir, daß ohne das Vitamin B₁, das, in seiner Verbindung mit Pyrophosphorsäure, das Co-Ferment der Carboxylase darstellt, der Zuckerabbau notleidet. Beobachtungen von H. SCHROEDER an der STEPPSchen Klinik haben neuerdings klar erkennen lassen, daß auch das Vitamin C in irgendwelcher Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel stehen muß: Bei schwerer Arbeitsleistung steigt der Vitamin C-Bedarf stark an. Nun wurde vor kurzem behauptet, daß der Diabetes eine kombinierte B₁-C-Avitaminose sei; wenn wir uns auch diese Anschauung vorläufig nicht in einer so scharf präzisierten Form zu eigen machen können, so halten doch auch wir es für dringend notwendig, diese Zusammenhänge weiter zu bearbeiten.

¹ SCHROEDER, H.: Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 469.

Über das Verhalten des Vitamin C im Organismus im höheren Lebensalter.

Es handelte sich um Patienten zwischen 50 und 87 Jahren, bei denen die Aufnahme in die Klinik durch Herz- und Kreislaufstörungen (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Apoplexie, Arteriosklerose) erforderlich war.

Das Alter von 50—55 Jahren betraf 8 Patienten, darunter 4 Frauen mit Blutwerten von 6,4 mg; 1,7 (schwere Herzinsuffizienz); 2,2 und 3,0 mg pro Mille (leichte Bronchitis); 4 Männer mit Werten von 2,9—4,3 mg pro Mille, hiervon ein Patient mit Arthrosis deformans mit einem Werte von 2,9 mg pro Mille.

Im Alter von 55—60 Jahren befanden sich 9 untersuchte Patienten, davon 5 Frauen mit Blutwerten von 2,5—4,6 mg pro Mille; eine Patientin, die sich seit Jahren nur vegetarisch ernährt, hatte einen Blutwert von 17,2 mg pro Mille (auch nach Vitamin C-Gaben stieg der Vitamin C-Gehalt des Blutes nicht an, ja blieb sogar auf genau dem gleichen Wert stehen); 3 Männer mit Werten von 3,0—3,8 mg pro Mille.

Ein Alter von 60—65 Jahren wurde bei 10 Patienten registriert; 6 Frauen zeigten Blutwerte von 2,1—4,1 mg pro Mille, 2 von ihnen litten an Arthrosis deformans, beide hatten einen Wert von 4,1 mg pro Mille, und eine Patientin mit Akromegalie einen solchen von 3,5 mg pro Mille; 3 Männer zeigten Werte von 2,2—3,5 mg pro Mille, ein wohlhabender Patient mit einer Cystopyelitis 8,1 mg pro Mille.

Ein Alter von 65—70 Jahren wurde bei 6 Patienten festgestellt. Von ihnen hatte eine Frau mit einer perniziösen Anämie einen Vitamin C-Gehalt des Blutes von 3,4 mg pro Mille; 4 Männer Werte von 1,6—2,7 mg pro Mille; ein wohlhabender Patient mit einer Gicht hatte einen Wert von 5,7 mg pro Mille.

70—75 Jahre war das Alter von 12 Patienten. 6 Frauen zeigten Blutwerte von 1,7—4,4 mg pro Mille (hiervon 2 Pat. erkrankt an Diabetes mit Werten von 3,6 und 4,3 mg pro Mille); 6 Männer mit Werten von 2,1—8,2 mg pro Mille, unter ihnen ein Patient mit Prostatahypertrophie und einem Wert von 2,1 mg pro Mille; ein anderer mit Neuritis hatte einen Vitamin C-Gehalt des Blutes von 8,2 mg pro Mille¹.

Das Alter von 75—80 Jahren betraf eine Patientin mit einem Blutwert von 2,4 mg pro Mille und einen Mann mit einem Wert von 2,1 mg pro Mille.

Schließlich wurden 3 Patienten im Alter von 80—87 Jahren untersucht; davon 2 Frauen mit Blutwerten von 3,57 und 5,7 mg pro Mille; und ein Mann, der fast nur von Mehlspeisen gelebt hatte, mit einem Wert von 2,8 mg pro Mille.

Zusammenfassend darf man sagen, daß die gefundenen Werte zwischen 1,6 und 6,4 mg pro Mille liegen (mit Ausnahme von 3 Werten von 8,1, 8,2 und 17,2 mg pro Mille, im vorhergehenden schon erwähnt). Die Schlußfolgerungen, die man hieraus zu ziehen geneigt wäre, sind freilich nur dann stichhaltig, wenn man alle diejenigen Faktoren berücksichtigt, die den Vitamin C-Gehalt des Blutes zu beeinflussen vermögen. Sie wurden im einzelnen im Anfang dieses Kapitels ausführlich erwähnt; hier sei noch einmal kurz auf den Einfluß der vorausgegangenen Ernährung hingewiesen. Wenn wir einen niedrigen Blutwert bei einem Leichtkranken im hohen Alter registrieren, bei dem die Blutuntersuchung erst 3 Monate nach der klinischen Aufnahme stattgefunden hat, so muß man sich sehr überlegen, ob nicht die ungenügende Vitamin C-Zufuhr in der Kranken-

¹ Der in guten wirtschaftlichen Verhältnissen lebende Patient hatte sich gut ernährt.

hauskost für den Befund verantwortlich zu machen ist; auch muß die *Jahreszeit* berücksichtigt werden. Wir glauben, ohne daß wir uns darüber allerdings schon ganz schlüssig sind, daß die „Sommerwerte“ wesentlich höher liegen werden als die „Winterwerte“. Vielleicht liegt hier eine Analogie vor zu den Untersuchungen, die von WENDT und PRES an Leuten des Reichsarbeitsdienstes ausgeführt wurden, und bei welchen sowohl bezüglich des *Carotins* wie des *Vitamin A* erhebliche Unterschiede, einmal im Spätsommer (hier hohe Werte!) und dann im Winter bzw. Frühjahr (hier niedrige Werte!) festgestellt wurden. Betrachtet man meine Ergebnisse unter diesem Gesichtspunkt, so ist freilich die Differenz nur gering: Die Sommermonate zeigen einen Durchschnittswert von 4,4, die Winterwerte von 3,2 mg pro Mille, sie liegen also ganz wesentlich unter den Zahlen, die man unter den gleichen Bedingungen des Krankenhausaufenthaltes bei jüngeren Menschen bekommt.

Deutliche Unterschiede haben sich zwischen den *Geschlechtern* nicht nachweisen lassen.

Bei einem Teil der von uns untersuchten Patienten haben wir das *Sättigungsdefizit* in der Weise bestimmt, daß wir nach Feststellung des ersten Blutwertes, der uns niedrig erschien, mehrere Tage hindurch größere Dosen von Vitamin C (meist 500 mg) intravenös verabreichten¹. Nach einigen Tagen wurde der Blutwert erneut bestimmt und die jetzt erhaltenen Werte mit den früheren verglichen, meist wurde daneben auch die Ausscheidung im Harn bestimmt. (Bestimmung im Blut nach der Methode von VAN EEKELLEN, Bestimmung im Harn nach der Methode von JEZLER und NIEDERBERGER [modifizierte TILLMANSSCHE Methode].) Eine Übersicht über die Versuche ergibt die Tabelle 6.

Tabelle 6.

	Vitamin C im Blut in mg-% ₁₀₀	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C im 24 Std.- Harn in mg
<i>Fall 1.</i> Patient B., 55 J., Restzustand nach Cystitis.			
<i>Leerwert</i>	3,0		
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
4 Tage je 500 mg Cebion i.v.	8,8		
<i>Fall 2.</i> Patientin K., 63 J., Hypertonie.			
<i>Leerwert</i>	3,5	0,32	
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
4 Tage je 500 mg Cebion i.v.	14,1	4,8	
Am 5., 6. und 7. Tage je 500 mg Cebion i.v.		25,0	
Vom 8.—14. Tage kein Cebion	7,5	0,94	
<i>Fall 3.</i> Patientin H., 86 J., Apoplexie, Hypertonie.			
<i>Leerwert</i>	3,5		
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
3 Tage je 500 mg Cebion i.v.	12,2		
<i>Fall 4.</i> Patientin B., 63 J., Apoplexie, Lues.			
<i>Leerwert</i>	3,2	1,36	
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
5 Tage je 500 mg Cebion i.v.	16,4	33,3	
Am 6. und 7. Tage kein Cebion		0,4	

¹ Der Firma Merck bin ich für die Überlassung des zu den Untersuchungen nötigen Materials an Cebion zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Tabelle 6 (Fortsetzung).

	Vitamin C im Blut in mg-% ₁₀₀	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C im 24 Std.- Harn in mg
<i>Fall 5.</i> Patientin B., 63 J., Sarkom des Beckens.			
<i>Leerwert</i>	3,0		
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
Am 1. Tag 500 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tag 800 mg Cebion i.v.			
Am 3. Tage	12,3	48,0	259,2
<i>Fall 6.</i> Patientin E., 74 J., Cerebralsklerose.			
<i>Leerwert</i>	1,7	0,81	5,5
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
6 Tage je 500 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage		14,1	56,4
Am 4. Tage		11,0	88,0
Am 7. Tage	13,4	10,8	75,6
<i>Fall 7.</i> Patientin M., 73 J., Hypertonie, alte Apoplexie.			
<i>Leerwert</i>	2,6		
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
Nach 7 Tagen zu je 500 mg Cebion i.v. . .	9,9		
Nach abermals 4 Tagen 500 mg Cebion i.v.	12,5		
<i>Fall 8.</i> Patient D., 65 J., Cerebralsklerose.			
<i>Leerwert</i>	2,2	1,8	
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
5 Tage je 500 mg Cebion i.v. (s. Bem.) . .	5,2	5,9	
Abermals 5 Tage zu je 500 mg Cebion i.v. .		50,0	
2 Tage ohne Cebion, dann 1 Tag 500 mg Cebion i.v.	14,9	47,6	
Bem.: In diesen 5 Tagen hatte Patient eine leichte Grippe mit Fieber.			
<i>Fall 9.</i> Patientin Sch., 56 J., Cerebralsklerose.			
<i>Leerwert</i>	4,6		
<i>Leerwert nach zweimonatigem Aufenthalt in der Klinik</i>	2,6	0,6	6,12
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
6 Tage je 500 mg Cebion i.v.	13,0	31,3	187,8
Am 10. Tage		4,8	
<i>Fall 10.</i> Patientin H., 42 J., Neurasthenie, Narbe nach altem U. duod., Gastritis.			
<i>Leerwert</i>	2,15	1,6	14,4
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
4 Tage je 500 mg Cebion i.v.; am 5. Tage kein Cebion		3,0	48,6
Am 6. Tage 500 mg Cebion i.v.; am 7. Tage Vom 7.—12. Tage je 500 mg Cebion i.v. . .	13,6		180—400 täglich
Am 12. Tage kein Cebion	14,0	8,6	55,0
Am 13. Tage 500 mg Cebion; am 14. Tage kein Cebion		21,8	139,5
Am 15. Tage kein Cebion		8,3	38,2
Am 16. Tage 500 mg Cebion; am 17. Tage kein Cebion; am 18. Tage 500 mg Cebion; am 19. Tage 500 mg Cebion; am 20. Tage kein Cebion			
Am 21. Tage kein Cebion	13,8		
Am 22. Tage kein Cebion		0,76	11,3

Tabelle 6 (Fortsetzung).

	Vitamin C im Blut in mg-% ₀₀	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C in 24 Std.- Harn in mg
<i>Fall 11.</i> Patientin P., 53 J., Allgemeine Hypovitaminose, Gastroenteritis.			
<i>Leerwert</i>	2,2	1,02	7,35
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
Nach 2 Tagen zu je 500 mg Cebion i.v.		14,0	113,4
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		1,5	9,0
Am 4. Tage 500 mg Cebion i.v.; am 5. Tage kein Cebion		0,84	10,08
Am 6. Tage	15,1	10,0	100,0
Am 6. Tage 500 mg Cebion i.v.; 7.—12. Tage je 500 mg Cebion i.v.		14,5—29,4 pro Tag	188—333 pro Tag
Am 12. Tage kein Cebion	12,5	5,0	40,0
Am 13. Tage 500 mg Cebion i.v.		22,7	227,0
<i>Fall 12.</i> Patientin Ho., 56 J., Hypertonie, anginöse Beschwerden.			
<i>Leerwert</i>	4,6		
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
Am 1. Tage 500 mg Cebion i.v.; am 2. Tage 1000 mg Cebion i.v.; am 3. Tage 100 mg Cebion i.v.; am 4. Tage kein Cebion Am 5. Tage	12,7		
<i>Fall 13.</i> Patientin N., 38 J., Verdacht auf Tbc.			
<i>Leerwert</i>	3,8		
<i>Nach Vitaminzufuhr:</i>			
Am 1. Tage 200 mg Cebion i.v.; am 2. Tage 1000 mg Cebion i.v.; am 3. Tage 200 mg Cebion i.v.; am 4. Tage kein Cebion Am 5. Tage	11,5		

Die Untersuchungen sind größtenteils an älteren Personen vorgenommen worden. In der Tabelle 6 finden sich Angaben über Krankheit, Alter und Einzelheiten der Untersuchung. Überblickt man die Ergebnisse im Zusammenhang, so muß zunächst festgestellt werden, daß in allen Fällen, in denen die Blutausgangswerte niedrig waren, durch eine Serie von Vitamin C-Injektionen (meist innerhalb von 4—7 Tagen) ein erheblicher Anstieg des Vitamin C-Gehaltes im Blut bemerkt werden konnte; gleichzeitig wurde ein Ansteigen der Harnwerte verzeichnet, außer in den Fällen 1, 7 und 8. Die Ursache des geringen Anstieges in Fall 1 und 8 ist ohne weiteres durch interkurrente Erkrankung (Cystitis bei Fall 1 und Grippe bei Fall 8) zu erklären. Für Fall 7 ist die Erklärung nicht ohne weiteres zu geben.

Tabelle 7.

Fall	Anfangs- wert im Blut in mg-% ₀₀	Endwert im Blut in mg-% ₀₀	Injizierte Vitamin C- Menge in mg
1	3,0	8,8	2000
2	3,5	14,1	2000
3	3,5	12,2	1500
4	3,2	16,4	2500
5	3,0	12,3	1300
6	1,7	13,4	3000
7	2,6	9,9	3500
8	2,2	5,2	2500
9	2,6	13,0	3000
10	2,15	13,6	2500
11	2,2	15,1	2000
12	4,6	12,7	1700
13	3,8	11,5	1400

Hier bestand ein Hochdruck mit Beschleunigung der Blutkörperchensenkung; aus dem letzten Befund möchte man schließen, daß hier noch eine andere Störung im Spiele war.

Aus der vorstehenden Tabelle 7, die die Anfangs- und Endwerte unter gleichzeitiger Angabe der verabreichten Vitaminmenge enthält, ist der Erfolg der Injektionen an Hand des Blutspiegels sehr schön zu sehen.

Alle Einzelheiten, die bei jedem Fall bemerkenswert sind, sind aus der großen Tabelle zu ersehen. Das Defizit, welches bei den in der Tabelle 6 aufgeführten Kranken gefunden wurde, beläuft sich im Durchschnitt auf etwa 2000 mg. Ungefähr die gleiche Zahl wurde bei Untersuchungen anderer Autoren (GANDER und NIEDERBERGER¹ u. a.) festgestellt.

Recht bemerkenswert sind die Sättigungsversuche bei 3 *Diabetes*patienten, die in der folgenden Tabelle 8 mitgeteilt sind. Sie sind ohne weiteres verständlich.

Tabelle 8.

	Vitamin C im Blut in mg-% ₁₀₀	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C im 24 Std.- Harn in mg
<i>Fall 14. Patientin Br., 50 J.</i>			
<i>Leerwert</i>	3,0		
<i>Nach Vitaminszufuhr:</i>			
Am 1. Tage 1000 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage 500 mg Cebion i.v.		12,2	341,6
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		7,0	168,0
Am 4. Tage kein Cebion	8,8	12,5	225,0
Bem.: Patientin bekam täglich 45 Einheiten Depot-Insulin; schied 0—0,1% Zucker im Harn aus, während der Blutzucker im Durchschnitt 120 mg-% betrug.			
<i>Fall 15. Patientin He., 45 J.</i>			
<i>Leerwert</i>	3,4		
<i>Nach Vitaminszufuhr:</i>			
Am 1. Tage 1000 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage 500 mg Cebion i.v.		11,0	297,0
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		4,75	147,3
Am 4. Tage kein Cebion	9,2	5,9	165,2
Bem.: Patientin bekam täglich 30 Einheiten Depot-Insulin; schied 0,2—0,3% Zucker im Harn aus, während der Blutzucker im Durchschnitt 176 mg-% betrug.			
<i>Fall 16. Patientin W., 31 J.</i>			
<i>Leerwert</i>	3,4		
<i>Nach Vitaminszufuhr:</i>			
Am 1. Tage 1000 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage 500 mg Cebion i.v.		4,2	29,4
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		7,0	63,7
Am 4. Tage kein Cebion	8,8	21,5	64,5
Bem.: Außer dem Diabetes bestand noch eine endogene Fettsucht. Patientin bekam täglich 5 Einheiten Depot-Insulin; schied 0—0,1% Zucker im Harn aus, während der Blutzucker im Durchschnitt 138 mg-% betrug.			

¹ GANDER u. NIEDERBERGER: Münch. med. Wschr. 1936 II, 1386.

Bei diesen Sättigungsversuchen fallen der *hohe Gehalt des Harns an reduzierenden Substanzen* (nach der Dichlorphenol-Indophenolmethode, die Zucker nicht anzeigt) und die niedrigen Blutwerte auf. Eine befriedigende Erklärung für den merkwürdigen Harnbefund vermögen wir im Augenblick nicht zu geben, er verdient sicherlich ein eingehendes Studium.

Da in der STEPPSchen Klinik schon in den letzten Jahren die *Frage der reduzierenden Substanzen* Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen ist, seien noch einige allgemeine Bemerkungen gestattet. Bei den verschiedenen Verfahren zur Feststellung reduzierender Substanzen wird im allgemeinen das Reduktionsvermögen unter mehr oder weniger scharf definierten Versuchsbedingungen bestimmt. Aus diesem Grunde ist natürlich immer damit zu rechnen, daß neben der zu bestimmenden Substanz noch andere unbekannte Stoffe, die ein gleiches oder ähnliches Reduktionsvermögen besitzen, mit erfaßt werden. LAUERSEN ist zur Zeit mit der Ausarbeitung eines Verfahrens beschäftigt, das auf potentiometrischem Wege die exakte Erfassung der *einzelnen* reduzierenden Substanzen ermöglicht.

Therapeutische Verwendung des Vitamin C.

Das Vitamin C findet in erster Linie Anwendung bei der C-Avitaminose, beim *Skorbut*. Schon seit Jahrhunderten ist die günstige Wirkung von frischer pflanzlicher Nahrung, insbesondere von rohen Pflanzenprodukten, wie Salaten, Zwiebeln, Früchten und vor allem von Citronen und Apfelsinen bekannt. Seitdem man das Vitamin C in reiner Form zur Verfügung hat, glaubte man verständlicherweise, das reine Präparat selbst zur Behandlung verwenden zu müssen. Man war deshalb auf das höchste überrascht, als MORAWITZ feststellte, daß sich Ascorbinsäure sogar in großen Dosen bei der peroralen Darreichung als unwirksam erwies; freilich die darauf vorgenommene *intravenöse* Anwendung brachte einen raschen überzeugenden Erfolg. Die Erklärung für diese Diskrepanz ergibt sich aus der Tatsache, daß bei Skorbut häufig die Magenfunktion notleidet, und der reine Stoff, bevor er zur Wirkung kommen kann, der Zerstörung unterliegt. Es ergibt sich daraus die Forderung, bei *jedem Skorbutfall zunächst intravenöse Vitamintherapie zu treiben*. Von zahlreichen Forschern, unter anderen von BRUGSCH, wurden ausgezeichnete Erfolge berichtet. Sicherlich wird man vorläufig auch bei der primären und sekundären Hypovitaminose zunächst den *Weg der intravenösen Therapie* beschreiten, weil wir dann von all den Zufälligkeiten, denen das Vitamin im Magendarm ausgesetzt sein kann (Vitaminzerstörung, Resorptionsschwierigkeiten und dgl.), unabhängig sind.

Bei *schweren Infektionskrankheiten* z. B. dürfen wir mit großer Wahrscheinlichkeit katarrhalische Veränderungen des Magendarmkanals annehmen, die sich bei peroraler Vitamin C-Darreichung störend geltend machen können.

Bei *Magendarmkrankheiten* wurde von STEPP und EINHAUSER festgestellt, daß von peroral dargereicherter Ascorbinsäure erhebliche Teile verlorengehen können. Erfolgt hingegen die Darreichung auf intravenösem Wege, so kommt es verhältnismäßig schnell zu einer Auffüllung der zum Teil leeren Depots; die motorische und sekretorische Funktion des Magendarmkanals bessert sich, und man ist nach einiger Zeit in der Lage, das Vitamin C peroral zu verabfolgen. STEPP empfiehlt die Ascorbinsäure in Citronen- oder Apfelsinensaft zu geben. Die saure Reaktion dieser Fruchtsäfte (und vielleicht auch die Anwesenheit eines

Stabilisators) bedeutet einen Schutz für den lebenswichtigen Stoff. Daß bei fehlender Magensäure die Darreichung von Salzsäure notwendig ist, liegt auf der Hand. Bei der HEUBNER-HERTERSchen Krankheit (Coeliacie, Sprue der Kinder) kommt es infolge der Darmveränderungen so gut wie immer zu Mangelzuständen, die nicht nur das Vitamin C, sondern auch die anderen Vitamine (B₁, B₂, A und D) betreffen.

Mit Rücksicht auf den starken Vitaminverschleiß, bzw. den erhöhten Bedarf bei allen möglichen Krankheiten, sowie auch in besonderen Verhältnissen im Leben des Gesunden hat dazu geführt, daß das *Vitamin C bei zahlreichen akuten und chronischen Infektionen gegeben wird*. In zahlreichen Kliniken hat sich die Behandlung der *croupösen Pneumonie* mit Vitamin C eingeführt, und es wird behauptet, daß die Erfolge gerade hierbei besonders günstig seien; im Gegensatz zu den *Bronchopneumonien*, die weniger gut reagieren. Wir können dieser Meinung auf Grund unserer Erfahrungen nicht beipflichten, sondern gaben Vitamin C sehr gerne bei allen Pneumonien. Ferner in der *Rekonvaleszenz* von schweren Krankheiten, nach *Blutverlusten* zur Begünstigung der Blutneubildung, bei *Blutkrankheiten*, bei *graviden Frauen*, bei *stillenden Müttern* und schließlich auch bei allen möglichen, mit den *Alterungsvorgängen* zusammenhängenden Beschwerden alter Leute.

Die große Zahl der Krankheiten und die besonderen Umstände im Leben Gesunder, die an die Möglichkeit einer günstigen Wirkung des Vitamins C denken lassen, haben dazu geführt, daß die *Vitamin C-Therapie eine Art von Allerwelts-therapie geworden ist*. Viele Ärzte sagen sich, wie man zugeben muß, nicht mit Unrecht: Ein Stoff mit der starken Redoxeigenschaft der Ascorbinsäure, die sich als gänzlich unschädlich erwiesen hat und so oft entscheidenden Nutzen bringt, müsse unter allen Umständen günstig wirken.

So sehr man zugeben muß, daß an diesen Gedankengängen etwas richtig ist, so wird man doch nach kritischem Durchdenken der ganzen Frage zu der Auffassung gedrängt, daß *alles Unnötige in der Therapie ebenso vermieden, wie das Notwendige getan werden muß*.

Noch ein besonderer Gesichtspunkt ist zu erwägen! Wie im allgemeinen Teil ausgeführt wurde, gibt es ebenso, wie eine Synergie der Hormone, eine Synergie der Vitamine; und zwar nicht nur in der pflanzlichen Welt, die die Bildungsstätte der Vitamine ist, sondern auch in der tierischen Welt.

Wenn der Mensch zu seiner Ernährung pflanzliche Organe oder pflanzliche Gewebe aufnimmt, so erhalten diese auch stets Vitamine in einem bestimmten Verhältnis. Sie werden in ihrem zahlenmäßigen Verhältnis in unseren Körper aufgenommen und scheinen in diesem auch zur Wirkung zu gelangen. Wir wissen nun — auch dies wurde schon erläutert —, daß die Herauslösung eines Vitamins aus der Komplexwirkung der Vitamine die besondere Wirkung jedes einzelnen der anderen noch in der Nahrung zurückgebliebenen Vitamine verändert. Es ist durchaus denkbar, daß die stark erhöhte Zufuhr eines einzelnen Vitamins, wie das der Fall wäre, wenn man willkürliche große Mengen von Vitamin C ohne Indikation gibt, in gleicher Weise eine Störung des Vitamin C-Gleichgewichts zur Folge hat. Wenngleich man bisher nichts von einer Schädigung nach Darreichung sehr großer Mengen von Vitamin C weiß, so muß man doch mit der Möglichkeit einer solchen, vielleicht erst nach langer Zeit, rechnen. Weiter wäre zu überlegen, ob die Ascorbinsäure, die im Gegensatz zu anderen

organischen Säuren nicht verbrannt, sondern durch die Niere ausgeschieden wird, vielleicht doch nach längerer Zeit Organschädigungen verursacht. Man wird jedenfalls diesen Gedanken in der Zukunft im Auge behalten müssen.

Uns scheint, daß man durch die Möglichkeit, den Vitaminstoffwechsel (an Hand von quantitativen Bestimmungen des Stoffes im Blut und Urin, weiter an Hand von Belastungsversuchen) weitgehend zu überblicken, in der Lage ist, zu einer strengeren Indikation für die therapeutische Vitaminverwendung zu kommen.

Bevor Erfahrungen größeren Umfanges auf dem großen Gebiete der *Hypovitaminosen*, die durch Blut- und Urinuntersuchungen streng als solche erkannt wurden, vorliegen, wird man das Vitamin C in den Fällen verordnen müssen, wo das klinische Bild mit mehr oder minder großer Sicherheit die Zustände des C-Mangels zu erkennen erlaubt. Dies gilt für einen größeren Prozentsatz von Kranken mit *Paradentosen*. Hier wurden nach intravenöser Verabreichung größerer Vitamin C-Dosen oft auffallend schnelle Besserungen beobachtet.

Des weiteren ist man berechtigt, bei Kranken, bei denen die Erhebung der Anamnese *unzweckmäßige Ernährung* und insbesondere gänzlich unzureichende Aufnahme von Frischnahrung aufdeckt, und bei denen Störungen, wie wir sie von der Hypovitaminose kennen, festgestellt werden, ohne weiteres Vitamin C zu verordnen.

Bei Kranken mit *chronischen Magendarmerkrankungen*, bei deren Ernährung oft genug Mehl- und Breigerichte im Vordergrund stehen, wird man den Vitaminmangel der Speisen durch Beigabe entsprechend großer Dosen von Vitamin C ausgleichen, wobei man allerdings mit der Möglichkeit einer Zerstörung des Vitamins im Magendarmkanal oder einer Resorptionsbehinderung rechnen muß; je nach der Lage des Einzelfalles ist hier die *intravenöse Zufuhr* das Gegebene.

Die Anwendung des Vitamin C beim *Morbus Addison* scheint einen deutlichen Einfluß auf die Pigmentierung erkennen zu lassen (SCHROEDER, SEYDERHELM, MORAWITZ). SEYDERHELM beschreibt einen Fall, bei dem nach ungefähr 2000 mg Ascorbinsäure die Pigmentierung an den Zungenrändern vollkommen verschwunden und an der Haut deutlich zurückgegangen war; Nebennierenrindenhormon allein war ohne Einfluß auf die Hyperpigmentation.

Ist das hier geschilderte therapeutische Anwendungsgebiet für das Vitamin C das in erster Linie gegebene (das Vitamin wird als Ersatz bei ungenügender Zufuhr oder bei erhöhtem Bedarf und Verbrauch verwendet), so hat man in der Klinik bei der Durchprüfung des Stoffes das Indikationsgebiet in ungeahnter Weise nach vielen Richtungen erweitern können. Zunächst lag es nahe, Versuche mit dem gänzlich ungiftigen Vitamin C bei den verschiedenen Formen der *hämorrhagischen Diathese* zu unternehmen. Zwar wußte man, daß die Blutungsneigung des Skorbutkranken ihre Ursache in der ungenügenden Produktion der Kittsubstanz der Capillaren hatte, während beim *Morbus maculosus Werlhofii* das krankhafte Geschehen durch einen Mangel an Thrombocyten im Blut bedingt ist und die *Hämophilie* sich durch einen veränderten Ablauf der Gerinnung erklärt. Immerhin, gegen eine probeweise Verwendung des Vitamin C war bei der völligen Ungiftigkeit dieses Stoffes nichts einzuwenden. So unternahmen BÖGER und SCHROEDER an der STEPPSchen Klinik einen ersten Versuch sowohl bei der essentiellen Thrombopenie (*Morbus maculosus Werlhofii*) wie bei der echten Hämophilie. Es war geradezu eine Überraschung, daß bei beiden Krankheits-

zuständen eine ganz ausgesprochene Besserung danach eintrat. Eine in den letzten Jahren gemachte Beobachtung an der I. Münchener Klinik war besonders eindrucksvoll. STEFF konnte bei einem ungewöhnlich schweren Fall von essentieller Thrombopenie, einem Mann im vorgeschrittenen Lebensalter (mit gewaltigen Blutungen in die Brusthaut, die schwarzblau verfärbt war; mit schwersten Blutungen in das Zahnfleisch und die Lippen, mit bedrohlichen Darm- und Nierenblutungen) durch intravenöse C-Gaben schlagartig den lebensbedrohlichen Zustand beseitigen: Der schwarzrot-blutige Harn war nach 24 Stunden völlig klar, die Blutungen in die Lippen, die wulstig aufgetrieben waren, ließen nach, auch die Blutungen im Magendarmkanal sistierten, und es traten keine neuen Hautblutungen mehr auf. Besonders bemerkenswert war, daß die Blutungen standen, obwohl die Thrombocyten, die aus dem Blute vollkommen verschwunden waren, noch nicht wieder erschienen waren; das geschah vielmehr erst nach einigen Tagen. Hier konnte also mit Sicherheit gesagt werden, daß die Blutungsbereitschaft unmöglich an das Verhalten der Thrombocyten allein gebunden sein konnte. Beobachtungen, wie die hier angeführten, wurden mehrfach anderweitig gemacht. Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß manche Autoren bei der Purpura keine Erfolge sahen. Wenn man alle Beobachtungen mit positivem und negativem Erfolg zusammennimmt, wird man zu der Vorstellung gedrängt, zu der man auch sonst immer gezwungen wird, daß die Genese der verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathese keine einheitliche ist.

Mit ein paar Worten muß dann auf die Wirksamkeit des Vitamin C bei der *echten Hämophilie* eingegangen werden. Ich beziehe mich dabei besonders auf die Beobachtungen an der STEFFSchen Klinik. Eine sichere Beurteilung der Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen ist einmal möglich durch die Bestimmung der Blutgerinnungszeit, andererseits durch die Beobachtung des klinischen Verlaufes. Ein kleiner Junge von 11 Jahren (mit charakteristischer Familienanamnese) mit typischen Blutergelenken, bei denen es vielfach schon zu Versteifungen gekommen war, und einer Blutgerinnungszeit von 70 Minuten bis zum Beginn der Gerinnung und 75 Minuten bis zur kompletten Gerinnung (70:75), wurde regelmäßig mit intravenösen Einspritzungen von Vitamin C behandelt. Innerhalb von wenigen Tagen ging die Gerinnungszeit von 70:75 auf 36:52 Minuten zurück. Es wurde möglich, die Gelenke orthopädisch zu behandeln und zu mobilisieren; neue Blutungen traten nicht mehr auf. Die weitgehende Besserung die im Verlauf einer länger dauernden Behandlung erzielt war, ließ es nicht zu, sich dem Wunsch der Eltern, die den Jungen nach Hause haben wollten, zu widersetzen. Die Vitamin C-Injektionen wurden so auf längere Zeit ausgesetzt. Nach einigen Wochen trat eine Verschlechterung auf, der Junge wurde wieder in die Klinik aufgenommen, es ergab sich wieder eine erneute Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Hier kann also an einer entscheidenden günstigen Wirkung des Vitamin C bei der Bluterkrankheit nicht gezweifelt werden. Es ist selbstverständlich dringend erwünscht, daß hier weitere Erfahrungen gesammelt werden.

Die hier kurz geschilderten Erfolge gaben nun Anlaß, das Vitamin C *bei allen möglichen Formen von Blutungen* zu versuchen: So bei Blutungen im Magendarmkanal, bei Lungenblutungen, bei den Genitalblutungen der Frau, postpartalen Blutungen, insbesondere auch bei den juvenilen Genitalblutungen bei jungen Mädchen. Bei den meisten solcher Blutungen, die eine so verschiedene Genese haben, wurden erstaunliche Besserungen beobachtet. Erfolge sind ohne

weiteres verständlich bei Blutungen aus einem *Ulcus ventriculi* oder *duodeni*; man bedenke nur, daß die Vitamingaben hier an einen unter chronischem Vitaminmangel stehenden Menschen verabreicht worden sind. Kranke dieser Art sind häufig wochen- und monatelang mit Schonungsdiät behandelt worden, die Nahrung bestand im wesentlichen aus Brei- und Schleimkost, und vitaminhaltige Nahrungsmittel wurden nur in ganz bescheidenem Umfang aufgenommen. Und wenn, wie Beobachtungen an der STEPPSchen Klinik gezeigt haben, der Vitamin C-Gehalt des Blutes bei Ulcuskranken vielfach nur 3—4 mg-% beträgt — das sind Werte an der Skorbutgrenze — so kann man verstehen, daß Verabreichung großer Mengen von Vitamin C an den unter Partialhunger stehenden Organismus wirksam sein muß.

Nicht viel anders liegen heute die Dinge bei *schweren Tuberkulosen*, im Verlauf derer eine Lungenblutung auftritt. Hier ist der Vitamin C-Bestand weniger infolge ungenügender Zufuhr mit der Nahrung, als wegen des durch die chronische Infektion gegebenen erhöhten Verbrauches, mehr oder minder stark reduziert. Tatsächlich ergibt die Blutuntersuchung auch in solchen Fällen einen Wert von 4 mg-% und darunter. *Wir müssen also feststellen, daß die Vitamin C-Therapie in solchen Fällen vielfach die Therapie bei einer Hypovitaminose ist.*

Obwohl gerade in den letzten Jahren eine große Zahl von Arbeiten zu diesen Fragen erschienen ist, scheinen uns weitere Beobachtungen, bei denen auch der Vitaminbestand des Körpers berücksichtigt wird, dringend erwünscht.

Ein ganz neues Anwendungsgebiet für die Vitamin C-Therapie hat sich dann in neuerer Zeit ergeben durch die Feststellung von AULER, daß das Vitamin C *differente Heilmittel*, bei denen zuweilen *unliebsame Nebenwirkungen* beobachtet wurden, entgiftet. AULER hat solche Beobachtungen erst am *Germanin* gemacht. Er konnte zeigen, daß von diesem Stoff sehr viel größere Mengen anstandslos vertragen werden, wenn gleichzeitig Vitamin C verabfolgt wird. Ähnliches hat man bezüglich des Neosalvarsans feststellen können. Wir selbst kennen Fälle, wo eine Neosalvarsanbehandlung wegen eines plötzlich auftretenden Ikterus abgebrochen werden mußte; als man nach einer gewissen Pause das Neosalvarsan gleichzeitig mit Vitamin C intravenös spritzte, wurde das Medikament anstandslos vertragen.

Aber nicht nur Medikamente scheinen durch Vitamin C entgiftet werden zu können, sondern auch *Toxine von Mikroorganismen*. *Diphtherietoxin* beispielsweise mit entsprechenden Dosen *Vitamin C* *zusammengebracht*, *verliert seine Giftigkeit*. Man hat in Verfolgung dieser Feststellung bei der *Diphtherie* große Dosen von Vitamin C gegeben; die Ergebnisse sind nicht ganz eindeutig, aber man wird auch hier zu weiteren Versuchen raten können, und vielleicht die Vitamin C-Zufuhr mit der Darreichung von *Nebennierenrindenhormon*, das ja bekanntlich nur in Gegenwart von Vitamin C wirksam ist, verbinden können.

Von verschiedenen Seiten ist über eine günstige Wirkung des Vitamin C im Sinne einer Coupierung von entzündlich-allergischen Zuständen berichtet worden. KORBSCH¹ beschreibt Fälle von *akuter Rhinitis*, die teils coupiert, teils in ihrem Ablauf durch Verabreichung von Ascorbinsäure (peroral oder besser noch intravenös) stark verkürzt wurde.

Überblickt man die klinischen Versuche, die mit dem Vitamin C in den letzten Jahren unternommen wurden, und die erkennen lassen, daß das Anwendungs-

¹ KORBSCH: Med. Klin. 1938 II.

bereich immer größer wird, so gewinnt man den Eindruck, daß hier eine *Vitamintherapie größten Maßstabs in der Entwicklung begriffen ist. Wir sind der Meinung, wie schon einmal angedeutet wurde, daß man nach Möglichkeit strenge Indikationen herausarbeiten sollte, andererseits wird man aber zugeben müssen, daß Versuche, die zunächst auch ohne strenge Anzeige (wie z. B. bei der essentiellen Thrombopenie und bei der Hämophilie) unternommen wurden, uns zu höchst wertvollen Erkenntnissen geführt haben.*

Zur Prophylaxe der C-Avitaminose und Hypovitaminose.

Diejenige Menge von Vitamin C, die eben ausreicht, um das Auftreten des klassischen Skorbutbildes zu verhüten, liegt so niedrig, daß besonders ungünstige Umstände gegeben sein müssen, wenn nicht einmal diese geringe Vitaminmenge zur Aufnahme gelangt. Das ist beispielsweise der Fall, wenn aus wirtschaftlichen Gründen die Ernährung nur mit Brot, Teigwaren, Nudeln, d. h. mit reinen Cerealien bestritten wird. Es ist auch eine Seltenheit, wenn ein Vitamin C-haltiges Nahrungsmittel durch immer neues Aufkochen, Aufwärmen u. dgl. seinen ursprünglichen Vitamingehalt vollkommen verliert. Schließlich muß noch an Fälle erinnert werden, wo mit Rücksicht auf eine Erkrankung des Magen-darmkanals die Ernährung nur mit Mehlsuppen, Breien u. dgl. durchgeführt wird; hierher gehört der Fall von MORAWITZ, in welchem ein typhuskranker Patient, infolge einer viele Wochen hindurch verabfolgten Schonkost an typischem Skorbut erkrankte. Auf die schweren Skorbutepidemien, wie sie in den Kriegszeiten immer beobachtet worden sind, so zuletzt auch während des Weltkrieges, sei hier nicht eingegangen.

Gegenüber diesen glücklicherweise seltenen Fällen von Skorbut sind die *C-Hypovitaminosen*, wie wir ja zeigen konnten, sicherlich etwas *außerordentlich Häufiges*. Es soll deshalb an dieser Stelle noch einmal im Zusammenhang die Prophylaxe der C-Hypovitaminose besprochen werden.

Wie in den vorausgehenden Kapiteln ausführlich dargelegt wurde, *bedarf es großer Sorgfalt und Überlegung bei der Zusammenstellung einer Nahrung, wenn ein ausreichender Gehalt an Vitamin C gewährleistet werden soll.* Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß wir dabei vor allem an Verhältnisse denken, bei denen die Zusammenstellung der Kost sehr stark von wirtschaftlichen Gesichtspunkten beeinflußt wird. Da, wo Rohgemüse (wie Salate u. dgl.), ferner Obst in unbeschränkten Mengen zur Verfügung steht, braucht mit Mangel an Vitamin C im allgemeinen nicht gerechnet zu werden; es sei denn, daß die Vitamin C-haltigen Nahrungsmittel aus irgendwelchen Gründen (wie z. B. besonderen Essensgewohnheiten, Neigungen bzw. Abneigungen) von vornherein verschmäht werden. Im allgemeinen sind die Menschen in Mitteleuropa Freunde von einer Verköstigung, die reichlich Gemüse, insbesondere rohe Gemüse und Obst bevorzugt. In den unbemittelten Kreisen der Menschen jedes einzelnen Volkes werden bei der Ernährung diejenigen Nahrungsmittel instinktiv bevorzugt, die Energie liefern; also die Calorienträger, wie stärkehaltige Nahrungsmittel, Fett und Eiweiß, während die Vitaminträger (wie Gemüse und Obst) im allgemeinen als zwar sehr erwünschte, aber kostspielige Beinahrung gelten. Mit Recht wird nicht nur von den Ernährungsreformern, sondern mit gleichem Nachdruck von den Wissenschaftlern die *Forderung erhoben, daß Gemüse und Obst nicht mehr als zusätzliche Lebensmittel betrachtet werden, die nach Belieben*

aufgenommen oder beiseitegelassen werden können, sondern daß sie als notwendige, ja unentbehrliche Bestandteile jeder Nahrung zu gelten hätten. Mit der Aufstellung dieser Forderung ist es indessen nicht getan, es muß dafür gesorgt werden, daß Gemüse und Obst auch in genügenden Mengen zur Verfügung stehen, und zwar zu einem, auch für den Minderbemittelten erschwinglichen Preise.

In den meisten Ländern, die nicht allzuweit im Norden gelegen sind, ist die obige Forderung während der Sommermonate wenigstens bis zu einem gewissen Grade erfüllt. Schwierig liegen dagegen die Verhältnisse im Winter. In dieser Jahreszeit ist das Angebot an Gemüse und Obst im allgemeinen gering und die Preise liegen hoch. Dasjenige Nahrungsmittel, das für die Mehrzahl der Menschen in Mitteleuropa, so auch in Deutschland, den wichtigsten Vitaminträger darstellt, ist die Kartoffel. Eine einfache Überschlagsrechnung zeigt, mit welchen Vitamin C-Mengen wir rechnen können. Wenn wir eine Zufuhr von etwa 400 g Kartoffeln pro Tag annehmen, so werden (nach der oben gebrachten Tabelle von VETTER und WINTER) im besten Falle 40 mg Vitamin C, im schlechtesten nur 12 mg aufgenommen werden; denn der Vitamingehalt der Kartoffel schwankt zwischen 3 und 10 mg-%; dabei ist noch stillschweigend angenommen, daß die Verluste durch Lagerung und Zubereitung keine allzu großen sind. *Es wird also der Vitamin C-Tagesbedarf mit der Kartoffel allein wohl nur in den seltensten Fällen gedeckt werden können,* und es ist deshalb unbedingt notwendig, *daß die Gemüse, die auch während des Winters erhältlich sind, wie Rosen-, Weiß-, Blumen- und Wirsingkohl, ferner Karotten und Sauerkraut in den Küchenzettel aufgenommen werden.* Um bei diesen Gemüsen nach Möglichkeit keine weiteren Vitaminverluste zu bekommen, *sollten die Gemüse nicht gekocht, sondern nur gedämpft werden.* Verluste entstehen ja nicht nur durch die angewendeten hohen Temperaturen, sondern auch durch Extraktion mit dem Kochwasser. Schließlich sollten nach Möglichkeit alle Gerichte *kochfrisch* aufgenommen werden, da bei längerem Stehen garer Gerichte neue Verluste auftreten.

Von jeher ist den *Zwiebeln* eine prophylaktische Wirkung gegenüber der Erkrankung an Skorbut beigemessen worden. Recht eindrucksvoll sind jedenfalls die Berichte über die Verhütung von Skorbutepidemien in Rußland in der Vorkriegszeit bei Kartoffelmißernten: In denjenigen Gouvernements, in denen die Bauern bei einer Kartoffelmißernte reichlich Zwiebeln zur Verfügung hatten, kam es nicht zu schweren Skorbutepidemien.

Wie wertvoll der *regelmäßige Genuß von frischem Obst*, insbesondere von *Südfrüchten* ist, braucht nicht noch einmal hervorgehoben zu werden; nur auf die wichtige Rolle der *Citronen* und *Apfelsinen* sei erneut hingewiesen. In erfreulicher Weise hat man sich in den letzten Jahren der in Mitteleuropa heimischen sehr Vitamin C-reichen *Hagebutten* erinnert, die es erlauben, sich mit verhältnismäßig kleinen Mengen bedeutende Vitamin C-Mengen zuzuführen. Besonders geeignet sind das *Hagebuttenmus* oder die *Hagebuttenmarmelade*.

Daß die hier gegebenen Richtlinien in besonders hohem Maße Geltung haben für die besonderen Verhältnisse im Leben der Frau, nämlich im Zustande der *Gravidität* und *Lactation*, ergibt sich nach den Ausführungen im vorigen Kapitel ohne weiteres. *Jede schwangere und jede stillende Frau sollte unter allen Umständen auf eine reichliche Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrungsmittel bedacht sein.* Weiter soll noch einmal an den *hohen Bedarf des jungen heranwachsenden Organismus* erinnert werden.

Unter pathologischen Verhältnissen ist bei *vielen akuten und chronischen Erkrankungen infektiöser Art sowie in der Rekonvaleszenz der Bedarf gesteigert.*

Im allgemeinen kann man sagen: Ein mit Vitamin C gesättigter Körper zeigt eine hohe Vitalität und eine deutliche Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen; so gibt FORSTER¹ an, daß die *Anzahl der postoperativen Pneumonien bei prophylaktischer Darreichung von Vitamin C viel geringer wird.*

NIEDERBERGER berichtet bei einem Selbstversuch, in welchem er täglich ungefähr 150 mg Ascorbinsäure (in Form von Gemüse, Obst u. a., und wenn nicht ausreichend, wie in den Wintermonaten, in künstlicher Form) zu sich nahm, daß erstens keine Erkältungskrankheiten auftraten, weiter, daß sein Gebiß in tadelloser Ordnung blieb. BUCHER stellte das gleiche bei Schwangeren fest, die genügend Vitamin C bekamen; die Neigung zu Erkältungen war auffallend gering. GANDER beschrieb in einer Arbeit (über Untersuchungen zum Vitamin C-Problem bei Soldaten) häufiges Auftreten von Gastroenteritiden bei solchen, die ungenügend Vitamin C erhielten, während bei einer Gruppe, die davon sehr reichlich erhielt, so gut wie keine Magendarmstörungen beobachtet wurden. Über jeden Zweifel sichergestellt ist heute der *erhöhte Bedarf der Magendarmkranken an Vitamin C.* Deshalb bedarf die Kostzusammenstellung bei diesen Menschen einer ganz besonderen Sorgfalt: Bei ihnen besteht häufig auf der einen Seite ein erhebliches Vitamin C-Defizit, auf der anderen Seite muß mit Verlusten im Magendarmkanal gerechnet werden. Nach Erfahrungen der STEPPSchen Klinik ist die Darreichung entsprechender Mengen von Vitamin C in Citronensaft besonders wertvoll; an Hand von Ausscheidungsversuchen ließ sich nämlich zeigen (EINHAUSER), daß das Vitamin C in Citronensaft leichter der Zerstörung entgeht als in irgendeiner anderen Form.

Zum Schluß möge noch mit einem kurzen Worte der *Konservierung* und des sogenannten *flüssigen Obstes* (Fruchtsäfte u. dgl.) gedacht werden. So wie die Dinge heute noch liegen, empfiehlt es sich, alle Konserven und auch das sogenannte flüssige Obst hinsichtlich ihres Vitamin C-Gehaltes mit größtem Mißtrauen zu betrachten. Die Methoden, die zur Haltbarmachung der Konserven angewandt werden, sind in hohem Maße geeignet, den Vitamingehalt zu vermindern oder völlig zu vernichten. Es wird eine dankbare Aufgabe der Technik sein, Methoden zu ersinnen, die den Vitamingehalt der zu konservierenden Nahrungsmittel intakt lassen. *Für die Prüfung des Vitamingehaltes konservierter Nahrungsmittel genügen — das muß ausdrücklich betont werden — die chemischen Untersuchungen keinesfalls, es ist vielmehr unbedingt erforderlich, daß stets auch die biologische Prüfung im Meerschweinchenversuch durchgeführt wird.* In sehr lehrreicher Weise zeigen dies Versuche H. SCHROEDERS an der STEPPSchen Klinik: Ultraviolettbestrahlung der Milch führt die Ascorbinsäure in ihre oxydierte Form über. Reduktion durch Schwefelwasserstoff gibt zwar der Milch ihren mit Dichlorphenol-Indophenol zu ermittelnden Reduktionswert wieder, aber nicht die durch die Ultraviolettbestrahlung vernichtete antiskorbutische Wirkung.

Schlußwort.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, von einem höheren allgemein biologischen Standpunkt aus die Bedeutung des Vitamin C

¹ FORSTER: Helvet. med. Acta 4, Nr 5, 676 (1937).

für den am Krankenbett tätigen Arzt darzustellen. Es konnte gezeigt werden, daß für die Lebensvorgänge in jeder einzelnen Zelle die Ascorbinsäure mit ihrem starken Redox-Potential unentbehrlich ist. Der menschliche Organismus vermag ebensowenig wie der Organismus des Meerschweinchens den Stoff selbst zu bilden; er ist vielmehr ganz auf die Zufuhr von außen angewiesen. Eine Speicherung ist nur in ganz beschränktem Umfange möglich. So wird sich bei ungenügender Zufuhr sehr rasch der Mangel in jeder Zelle geltend machen: Die Intensität der Lebensvorgänge muß nachlassen, insbesondere die innersekretorischen Apparate, deren Leistung nach den schönen Untersuchungen von TONUTTI in hohem Maße von einer gewissen „Aufladung“ mit Vitamin C abhängig sind, werden mehr oder weniger schwer in ihren Funktionen notleiden, und die Folgen dieses Zustandes müssen in einer veränderten Leistung der Hormondrüsen, wie der Hormone zur Auswirkung kommen. Wenn es sich dabei letzten Endes um eine Herabsetzung aller Lebensfunktionen handelt, so wird ein wenig charakteristisches Krankheitsbild entstehen, das zunächst mangels markanter Symptome das Bild einer allgemeinen Schwäche darbietet.

Das Vitamin C in seinen besonderen Beziehungen zur *Co-Zymase* und zum *Cytochrom* ist auf das innigste mit den wichtigsten fermentativen Vorgängen im Organismus verknüpft. Wir können uns deshalb auch kaum einen Vorgang unter krankhaften Verhältnissen denken, an dem nicht irgendwie auch das Vitamin C beteiligt wäre. Ein tieferes Eindringen in die Zusammenhänge wird erst die Zukunft bringen; das aber, was jetzt schon an Erkenntnissen vorliegt und was nur in großen Zügen in dieser Arbeit dargelegt werden konnte, ist so vielgestaltig und auch praktisch so wichtig, daß der am Krankenbett tätige Arzt an ihm nicht vorbeigehen kann.

IV. Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit bei freigewählter Kost.

Von

K. STOLTE und J. WOLFF-Breslau.

Mit 5 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	154
Einleitung	160
Ursachen	160
Erblichkeit	162
Manifestationsalter	163
Wachstum	164
Diagnose	165
Verlauf	165
Prognose	169
Begründung der freien Kost.	169
Widerlegung von Einwänden	178
Insulindosierung	181
Coma diabeticum	188
Hypoglykämie	191
Schluß	192

Literatur.

Lehrbücher und Monographien.

- ADLERSBERG, D. u. O. PORGES: Die Behandlung der Zuckerkranken mit fettarmer Kost. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- — Die Ernährung der Zuckerkranken mit fettarmer Kost. Leipzig: Georg Thieme 1929.
- BERTRAM, F.: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. Erg. inn. Med. **43**, 258 (1932).
- Die Zuckerkrankheit. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- DEPISCH, F.: Über die Theorie und Praxis der Behandlung des Diabetes. Erg. inn. Med. **48**, 1 (1935).
- Die Diät- und Insulinbehandlung der Zuckerkranken. Wien: Julius Springer 1937.
- FALTA, W.: Die Mehlfrüchtekur bei Diabetes mellitus. Wien: Urban & Schwarzenberg 1920.
- Die Zuckerkrankheit. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936.
- GRAFE, E.: Neue deutsche Klinik, Bd. 2, S. 631 1928.
- JOSLIN, E. P.: Treatment of diabetes mellitus, 4. Aufl. 1927.
- KÜLZ, E.: Diabetes mellitus. GERHARDTS Handbuch der Kinderkrankheiten, 1878.
- NAUNYN, B.: Der Diabetes melitus. Wien: Alfred Hölder 1906.
- NOORDEN, C. v. u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 8. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927.
- PETRÉN, K.: Behandlung schwerer Diabetesfälle. Erg. inn. Med. **28**, 92 (1925).
- PRIESEL, R. u. R. WAGNER: Die Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. Erg. inn. Med. **30**, 536 (1926).
- — Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1932.

- THANNHAUSER, S. J.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
- UMBER, F.: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.

Einzelarbeiten.

- ADLERSBERG, D. u. O. PORGES: Glykogenanreicherung als Ziel der Insulinbehandlung. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 142.
- Zur Theorie und Praxis der kurativen Diabetesbehandlung. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1451, 1508.
- ALTMANN, F.: Gleichzeitiges Auftreten von Zucker und Aceton im Harn bei nichtdiabetischen Kindern. *Z. Kinderheilk.* **55**, 639 (1933).
- BADE, A.: Zur Frage des Ikterus bei Diabetes. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 171.
- BADER, G. B.: Observations on the management and treatment of juvenile diabetes. *J. of Pediatr.* **4**, 77 (1934).
- u. F. VERO: Lipomatosis in insulininjected areas in a diabetic boy, aged thirteen and one-half years. *J. of Pediatr.* **10**, 184 (1937).
- BERTRAM, F.: Moderne Diabetesprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1091.
- BIX, H.: Beobachtungen bei jahrelang insulinisierten Diabetikern. *Med. Klin.* **1937 II**, 1300.
- BLAISDELL, E. R.: Diabetes mellitus appearing in a child within one month after recovery from acute poliomyelitis. *J. amer. med. Assoc.* **98**, 1549 (1932).
- BLUM, L.: Über Weizenmehlkruren bei Diabetes mellitus. *Münch. med. Wschr.* **1911 II**, 1433.
- DELAVILLE et THIERS: Sur les modifications du sang dans l'acidose diabétique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 292 (1925).
- GRABAR et v. CAULAERT: L'azotémie par manque de sel dans les diabètes graves. *Ann. Méd.* **25**, 23, 34 (1929).
- BÖGER, A. u. H. WENDT: Über den pseudoperitonitischen Symptomenkomplex im Coma diabeticum. *Med. Klin.* **1933 II**.
- Schwere Hämaturie unter dem Bilde einer Nierensteinkolik im Coma diabeticum. *Med. Klin.* **1933 II**.
- BOJLÉN, K.: Diabetic children on free diet. *Acta paediatr.* (Stockh.) **20**, 310 (1938).
- BOUCHARD: Leçons sur les maladies par ralentissement. Paris 1890.
- BOYD, G. L.: The treatment of diabetic coma in children. *Canad. med. Assoc. J.* **21**, 520 (1929).
- BOYD, D. J. and A. H. KANTROW: Retardation of growth in diabetic children. *Amer. J. Dis. Childr.* **55**, 460 (1938).
- BRAND, E.: Zur Kenntnis des Diabetes mellitus im Kindesalter. Diss. Berlin 1906.
- BRDLIK, I.: Diabetes mellitus im Kindesalter. Prag: Burick & Kohout 1938.
- BRENTANO, C.: Moderne Diabetesprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 365, 409.
- Die Kohlehydrate, der Brennstoff des Lebens, auch für den Diabetiker. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1409.
- BÜRGER, M.: Die Wirkung der Arbeit auf den Zuckergehalt des menschlichen Blutes. *Z. exper. Med.* **5**, 125 (1916).
- Die Wirkung der Muskeltätigkeit auf Blut- und Harnzuckergehalt beim Diabetes. *Arch. f. exper. Path.* **87**, 223 (1920).
- Die experimentellen Grundlagen einer Arbeitstherapie des Diabetes. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1921**.
- Insulinwirkung und Muskelarbeit. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1928**.
- Über den muskulären Angriffspunkt des Insulins. *Z. exper. Med.* **61**, 449 (1928).
- Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1937**, 23.
- u. H. KRAMER: Über die durch Muskelarbeit hervorgerufene Steigerung der Insulinwirkung auf den Blutzuckergehalt beim normalen und gestörten Kohlehydratstoffwechsel und ihre praktische und theoretische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 745.
- CAMMIDGE, P. J.: Diabetes mellitus and heredity. *Brit. med. J.* **1928**, Nr 3538, 738.
- CANNAVÓ, L.: Grave forma di diabete magro giovanile post angina. *Riforma med.* **1934**, 1559.
- CANTANI: Diabetes mellitus. Berlin 1880.
- CHABANIER, H., M. LEBERT et F. LUMIÈRE: Un cas de diabète infantile traité par l'insuline. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **24**, 135 (1926).

- CURSCHMANN, H.: Über exogene ursächliche Faktoren bei Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 511.
- CZERNY, A. u. A. KELLER: Des Kindes Ernährung. Wien: Franz Deuticke 1923.
- DEFISCH, F.: Über traumatischen Fettschwund. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 378.
- DISSEN, C.: Über die Erbllichkeit der kindlichen Zuckerkrankheit. *Diss.* Bonn 1935.
- EHRICH, W.: Über angeborene Hypoglykämie. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 584.
- ERCKLENTZ, B.: Über 2jährige klinische Erfahrung mit bedingt freier Kost bei der Behandlung des Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1911.
- FANCONI, G.: Über acetonämische Krämpfe im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **142**, 1 (1934).
- Prognose, Diagnose und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 421.
- Die eiweißarme Früchte-Gemüsedauerkost beim kindlichen Diabetes mellitus. *Jb. Kinderheilk.* **144**, 311 (1935).
- Die eiweißarme Früchte-Gemüsedauerkost beim kindlichen Diabetes mellitus. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1937**, 64.
- FINKE, W.: Über Diabetes mellitus als Erbkrankheit und seine konstitutionellen Beziehungen zu anderen Krankheiten. *Z. klin. Med.* **114**, 713 (1930).
- FISCHER, A. E.: The frequency of atrophy of the subcutaneous fat following the injection of insulin. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 715 (1929).
- Intermittent and continous renal glycosuria. *Amer. J. Dis. Childr.* **50**, 166 (1935).
- FORRÓ, A.: Ein Fall von während der Schwangerschaft aussetzendem Diabetes. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1303.
- FREERICHS, v.: Über den Diabetes. Berlin 1884.
- FRICK, P.: Über Erfahrungen mit kohlehydratreichen Kostformen beim kindlichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 2088.
- Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit. *Med. Welt* **1937**, 1238.
- u. H. MUSTERLE: Zur Behandlung des kindlichen Diabetes. *Z. Kinderheilk.* **58**, 126 (1936).
- GIRGLA, E.: Ein Beitrag zur Frage der Heredität des Diabetes mellitus. *Diss.* Breslau 1937.
- GRAFE, E.: Probleme der Insulintherapie. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1255.
- Diskussionsvortrag. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1937**, 78.
- GRALKA, R. u. W. REIMOLD: Leberuntersuchungen bei Nährschäden und Ernährungsstörungen. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 127 (1927).
- GRILL, C.: Ein Jahr Erfahrungen mit der Normalkost bei mit Insulin behandelten Diabetesfällen. *Sv. Läkartidn.* **1938**, 747.
- GROTE, L. R.: Über die Vererblichkeit der Zuckerkrankheit. *Med. Klin.* **1934 I**, 185.
- Der Anteil der Niere an der Zuckerkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 160.
- Vernünftige und wirksame Behandlung der Zuckerkrankheit. *Med. Welt* **1935**, 858, 892, 970.
- HALLÉ, J. et P. ARONDEL: Diabète aigu mortel au décours de la scarlatine. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **31**, 101 (1933).
- HAMBURGER, F.: Muskularbeit in der Behandlung des kindlichen Diabetes. *Münch. med. Wschr.* **1929 II**, 1329.
- HAMMARSTEN, O.: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1904.
- HAUG, H. u. WÖHRMANN: Diabetes bei und nach Gallenblasenentzündungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1217.
- HEIBERG, K. A.: Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914.
- Bemerkungen zum erblichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1916 I**, 255.
- Das Inselgewebe bei einem neugeborenen Kinde einer zuckerkranken Mutter. *Virchows Arch.* **287**, 629 (1933).
- HELM, P. u. K. JOHN: Über die interne Anwendung von Salzlösungen bei Behandlung der akuten Ernährungsstörungen. *Mshr. Kinderheilk.* **6**, 561 (1908).
- HEIMANN-TROSIEN, A. u. H. HIRSCH-KAUFMANN: Beitrag zur Frage der leichten Form des kindlichen Diabetes. *Mshr. Kinderheilk.* **32**, 357 (1926).
- Zur diätetischen Behandlung des kindlichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 1678.
- HILDESHEIMER, H. E.: Über Säuglingsdiabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1309.
- HIRSCH-KAUFMANN, H.: Über Insulinschäden. *Ther. Gegenw.* **1930**, H. 6.
- Moderne Therapie des kindlichen Diabetes. *Z. ärztl. Fortbildg* **29**, 491 (1932).
- Mumps und Diabetes. *Jb. Kinderheilk.* **139**, 82 (1933).

- HIRSCH-KAUFMANN, H.: Diabetesbehandlung in der Praxis. *Kinderärztl. Prax.* **4**, 313 (1933).
- HOFMEISTER: Über die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. *Arch. f. exper. Path.* **25** (1889).
- HOLZBACH, E.: Diabetes und Schwangerschaft. *Zbl. Gynäk.* **1929**, 641.
- HOPPE-SEYLER, G.: Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **52**, 171 (1893).
- HORWITZ, L.: Diabetes und Cholecystopathie. *Med. Klin.* **1929 II**, 1282.
- HUNGERLAND, H.: Über das Verhalten der Kohlehydrattoleranz diabetischer Kinder bei verschiedenen Kostformen. *Z. Kinderheilk.* **59**, 649 (1938).
- IZZO, R. A. y A. CASANEGRA: Vier Fälle von jugendlichem Diabetes mit Tuberkulose. *An. Centro Invest. Fisiol.* **146** (1937).
- JACOBI, J. u. F. MEYTHALER: Zur Frage des traumatischen Diabetes. *Erg. inn. Med.* **45**, 189 (1933).
- JEANS, P. C. and I. D. BOYD: Juvenile diabetes and chronic upper respiratory infection. *Trans. amer. pediatr. Soc.* **38**, 54 (1926).
- JOHN, H. J.: Growth of diabetic children. *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **1**, 855 (1935).
— Diabetes. A statistical study of one thousand cases. *Arch. int. Med.* **39**, 67 (1927).
- KATSCH, G.: Diabetes als zweite Krankheit. *Ärztl. Fortbildungskurse 1930*.
- KERSTEN, G.: Diss. Leipzig 1935.
- KLEINSCHMIDT, H.: Die moderne Diabetesbehandlung im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 2076.
- KLINKE, K.: *Der Mineralstoffwechsel*. Wien u. Leipzig: Franz Deuticke 1931.
- KLOTZ, M.: Einige Bemerkungen zur Behandlung diabetischer Kinder. *Kinderärztl. Prax.* **5**, 145 (1934).
- KOLECZEK, A.: Diabetes mellitus und Ikterus. *Mschr. Kinderheilk.* **26**, 68 (1923).
- LABBÉ, M. et J. D. GRINGOIRE: La croissance chez les diabétiques. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **50**, 1230 (1934).
- LADD, W. S.: Growth in children with diabetes mellitus. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 812 (1926).
- LANDABURE: Zit. nach DISSEN.
- LEBINSKI, v.: Freie Diät beim Erwachsenenidiabetes. *Med. Klin.* **1933 I**.
- LEMSER, H.: Kann eine Erbanlage für Diabetes latent bleiben? *Erbarzt* **5**, 33 (1938).
- LENSTRUP, E.: Ein atypischer Fall von Coma diabeticum bei einem 1jährigen Kinde. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2244.
- LEREBoullet, P. et J. I. GOURMAY: Diabète sucré infantile et Grippe. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **1927**, 82.
— et M. LEBLONG: Un cas de diabète infantile post ourlin. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **1924**, 431.
- LEWIS, E. and H. EISENBERG: Diabetes mellitus neonatorum. *Amer. J. Dis. Childr.* **49**, 408 (1935).
- LICHTENSTEIN, A.: Über freigewählte Kost bei kindlichem Diabetes. *Nord. med. Tidskr.* **1935**, 1329.
— Free diet in children with diabetes. *J. of Pediatr.* **12**, 183 (1938).
- LIERLE, D. M. and I. I. POTTER: The rôle of chronic and subacute infections in diabetic children. *Arch. of Otolaryng.* **14**, 432 (1931).
- LINDNER, G.: Überwindung eines verschleppten Coma diabeticum. *Mschr. Kinderheilk.* **67**, 37 (1936).
- LUNDBERG, E.: Kann eine vollständig freie Kost als vereinbar mit der Eigenschaft der Zuckerkrankheit als konstitutionelle Stoffwechselstörung angesehen werden? *Hygiea (Stockh.)* **100**, 154 (1938).
- MELLINGHOFF, K.: Sparsame Diätführung bei Zuckerkrankheit. *Med. Klin.* **1936 I**, 796.
- MONTORO, E.: Diabetes y Su Tratamiento, p. 20. Habana: Actual 1924.
- MORRISON, L. B. and I. K. BOGAN: Bone development in diabetic children. *Amer. J. med. Sci.* **174**, 319 (1927).
- MOURIQUAND, G. et G. CHARLEUX: Le diabète infantile. Paris: Doin & Cie. 1936.
- MÜLLER, ERICH: Zur Behandlung des Diabetes mellitus beim Kinde. *Med. Klin.* **1937 I**, 113, 152.
- MÜLLER, ERNST: Kohlehydratreiche Ernährung und Kohlehydrattoleranz beim kindlichen Diabetes. *Mschr. Kinderheilk.* **68**, 331 (1936).
— Über Erfahrungen mit kohlehydratreichen Kostformen beim kindlichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1489.

- MÜLLER ERNST: Kohlehydratreiche Ernährung und Kohlehydrattoleranz beim kindlichen Diabetes. Dtsch. Ges. Kinderheilk. 1936.
- MÜLLER, F. v.: Über diätetische Behandlung des Diabetes. Dtsch. med. Wschr. 1936 I, 453, 497.
- NELSON, W. E. and D. WARD: Diet in the treatment of diabetes mellitus in children. Amer. J. Dis. Childr. 55, 487 (1938).
- NOBÉCOURT, P., P. DUCAS et M. LAROCHE: Insulinosensibilité du diabète des enfants. Arch. Méd. Enf. 39, 633 (1936).
- — — Développement d'une hépatomegalie avec retard de la croissance staturale chez une fille diabétique de cinq ans traité depuis trois ans par l'insuline. Arch. Méd. Enf. 39, 697 (1936).
- — et SCHEINMANN: Diabète et tuberculose chez l'enfant. Arch. Méd. Enf. 41, 425 (1938).
- NOORDEN, C. v.: Zur funktionellen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. Med. Klin. 1933 I, 1, 39, 78.
- OHL, E.: Das Schicksal zuckerkranker Kinder. Diss. Breslau. (Im Erscheinen.)
- PATRIK, A.: Acute diabetes following mumps. Brit. med. J. 1924, Nr 3331, 802.
- PHILIPP-LÜNSMANN, G.: Einfache und doppelte Zuckerbelastungskurven bei Angehörigen von diabetischen Kindern. Mschr. Kinderheilk. 67, 20 (1936).
- PISAROVICOVA, C.: Die freie Diät beim Kinderdiabetes. Ref. Zbl. Kinderheilk. 34, 435.
- PORGES, O.: Die Diätbehandlung der Zuckerkrankheit auf Grund neuerer Untersuchungsergebnisse. Ther. Gegenw. 1933, H. 12.
- PRIESEL, R.: Lokale Lipomatose nach Insulininjektionen. Arch. Kinderheilk. 106, 1 (1935).
- Zur Klinik und Behandlung des Coma diabeticum im Kindesalter. Med. Klin. 1937 I, 393.
- u. R. WAGNER: Körperbau, Wachstum und Entwicklung diabetischer Kinder. Z. Kinderheilk. 41, 267 (1926).
- — Über lokale Lipodystrophie nach Insulininjektionen. Z. Kinderheilk. 46, 453 (1928).
- — Studien über das Manifestationsalter und die Hereditätsverhältnisse des kindlichen Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 1929 II, 1398.
- — Die Insulindystrophie im Kindesalter. Klin. Wschr. 1930 II, 1548.
- QUEST, R.: Über extreme Körpergewichtsabnahme bei Kindern der ersten zwei Lebensjahre. Mschr. Kinderheilk. 3, 453 (1905).
- RÄTHA, C. E.: Eine mehrere Tage dauernde Funktionsstörung des Großhirns infolge schwerer Hypoglykämie. Acta paediatr. (Stockh.) 18, 315 (1936).
- Über die Behandlung des kindlichen Diabetes ohne Diät. Acta paediatr. (Stockh.) 19, 433 (1937).
- RASCOFF, H., J. S. BELLILY and M. JACOBI: Hypoglycemia in the new-born associated with hypertrophy and hyperplasia of the islands of LANGERHANS. Amer. J. Dis. Childr. 55, 330 (1938).
- RATHERY, F. et P. FROMMENT: La grossesse comme facteur d'amélioration du diabète. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 54, 654 (1938).
- RAU, H.: Diabetesbehandlung im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 1932 I, 171.
- REINWEIN: Beobachtungen über den hypoglykämischen Symptomenkomplex. Dtsch. med. Wschr. 1931 I, 571.
- ROSENBERG, M.: Über traumatischen Fettschwund. Wien. klin. Wschr. 1937 I, 379.
- u. F. BERLINER: Über traumatischen Fettschwund. Wien. klin. Wschr. 1936 II, 1253.
- RUBNER, M.: Die Quelle der tierischen Wärme. Z. Biol. 30, 73 (1894).
- SCHÄDRICH, E. u. G. W. PARADE: Über tachykardische Anfälle im Kindesalter und ihre Beeinflussung durch Zuckerzufuhr. Jb. Kinderheilk. 137, 141 (1932).
- SCHALL, H.: Die Diätbehandlung des kindlichen Diabetes. Z. ärztl. Fortbildg 30, 549 (1933).
- SCHEMMELE, A.: Freie Diät nach STOLTE bei kindlichem Diabetes. Med. Klin. 1932 II, 1000.
- SCHLÜTER, A.: Über örtliche Insulinschäden im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 63, 303 (1935).
- SCHMIDT, R.: Klinik des „sthenischen“ Überdruckdiabetes. Klin. Wschr. 1930 II, 1969.
- SCHMITZ, R.: Prognose und Therapie der Zuckerkrankheit. Bonn 1892.
- SECKEL, H.: Beobachtungen über heredofamiliäre und konstitutionelle Häufung von Stoffwechselkrankheiten beim Diabetes mellitus. Z. klin. Med. 102, 195 (1925).
- SEEGEN: Der Diabetes mellitus. Berlin 1893.
- SEHESTEDT, H.: Blutzuckerkurven bei Geschwistern zuckerkranker Kinder. Dtsch. Arch. klin. Med. 172, 228 (1931).

- SINGER, C.: Diabetes und Cholecystopathie. *Z. klin. Med.* **114**, 493.
- SÖDERLING, B.: Betrachtungen über die Therapie des kindlichen Diabetes auf Grund von einigen schweren, mit freier Kost behandelten Diabetesfällen. *Nord. med. Tidskr.* **1934**, 1021.
- Behandlung der Zuckerkrankheit im Kindesalter ohne Diätereinschränkungen. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, Suppl. 2, 1 (1935).
- Das Resultat einer Enquete über einige Diabetesfragen. *Acta paediatr. (Stockh.)* **19**, 217 (1936).
- SRNETZ, K.: Praktische Erfahrungen über Diabetesbehandlung. *Med. Klin.* **1937 II**, 1028.
- STEINER, F.: Untersuchungen zur Frage der Erblichkeit des Diabetes mellitus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 497 (1936).
- STEINITZ, H.: Beobachtungen über Ikterus bei Diabetikern. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 698.
- Weitere Beobachtungen über Ikterus bei Diabetikern. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1555.
- STEFF, W.: Altes und Neues in der Therapie des Diabetes mellitus. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1307.
- STERN, C.: Über Diabetes mellitus bei Kindern. *Arch. Kinderheilk.* **11**, 81 (1890).
- STOLTE, K.: Über die Behandlung von Säuglingen bei schweren Gewichtsverlusten. *M Schr. Kinderheilk.* **11**, 158 (1912).
- Über Störungen des Längenwachstums der Säuglinge. *Jb. Kinderheilk.* **78**, 399 (1914).
- Diskussion auf dem internationalen Kongreß für Kinderheilkunde in Budapest 1927. *M Schr. Kinderheilk.* **38**, 126 (1928).
- Freie Diät beim Diabetes. *Med. Klin.* **1933 I**, 288, 561.
- Behandlung der Ödeme beim Diabetes. *Med. Klin.* **1933 II**, 999.
- Die Behandlung des kindlichen Diabetes. *Neue deutsche Klinik*, Bd. XI, S. 169. 1933.
- Die Behandlung der Zuckerkrankheit im Kindesalter. *Ther. Gegenw.* **75**, 52 (1934).
- Sind die bisherigen strengen Diätvorschriften beim Diabetes noch gerechtfertigt? *Z. ärztl. Fortbildg.* **33**, 601 (1936).
- Diskussionsvortrag. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1937**, 69.
- Behandlung zuckerkranker Kinder. *Arch. Kinderheilk.* **114**, 193 (1938).
- H. HIRSCH-KAUFMANN u. E. SCHÄDRICH: Freie Diät beim Diabetes. *Med. Klin.* **1931 I**.
- THOENES, F.: Zur Therapie des Diabetes mellitus im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **38**, 507 (1928).
- Der Diabetes mellitus im Kindesalter. *Kinderärztl. Prax.* **9**, 384, 437 (1938).
- TOBLER, L.: Zur Kenntnis des Chemismus akuter Gewichtsstürze. *Arch. f. exper. Path.* **62**, 431 (1910).
- UMBER, F.: Rückblick und Ausblick in der Klinik des Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 11.
- Diabetes bei drei eineiigen Zwillingspaaren. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 544.
- Diabetes und Lebensversicherung. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 878.
- Zeit- und Streitfragen aus dem Gebiet des Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1197.
- VEGTER, A. W.: Renaler Diabetes mit insulärem Einschlag. *Jb. Kinderheilk.* **100**, 282 (1937).
- Le traitement du diabète sucré chez l'enfant par le régime libre. *Rev. franç. Pédiatr.* **13**, 662 (1937).
- Oder Diabetes mellitus bij Kinderen. *Diss. Amsterdam* 1937.
- WALENTA, E. u. M. TRUSEN: Die Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums der Zuckerkrankheit bei Kindern. *M Schr. Kinderheilk.* **54**, 185 (1932).
- WEGELI: Kasuistische Beiträge zur Kenntnis des Diabetes mellitus im Kindesalter. *Diss. Marburg* 1894.
- WESKOTT, H.: Die Verwendbarkeit vermindert Leistungsfähiger im Erwerbsleben. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1448, 1548.
- WHITE, P.: The potential diabetic child. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 170 (1927).
- WILLIAMSON: Diabetes mellitus. *London* 1899.
- WOLFF, M.: Die Bedeutung der Infektionen für den kindlichen Diabetes. *Diss. Breslau* 1934.
- WOLFF, S.: Magenblutung bei beginnendem Coma diabeticum. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 401.
- WYSS, H. v.: Über Ödeme durch Natrium bicarbonicum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **111**, 93 (1913).
- YAMAUTI, R.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit kohlehydratreicher und fettarmer Kost. *I. Tohoku J. exper. Med.* **32**, 268, 289 (1938).
- ZEGHAUSER, A. u. A. ERB: Untersuchungen über die Pathogenese des Insulinhoks. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1684.

Einleitung.

Auf Wunsch der Herausgeber bringen wir eine Darstellung der Behandlung zuckerkranker Kinder bei freier Kost. Wir beschränken uns auf dieses relativ enge Gebiet, zumal da in den letzten Jahren von PRIESEL und WAGNER über den kindlichen Diabetes, von PETRÉN und außerdem von DEPISCH über den Erwachsenen diabetes zusammenfassende Darstellungen gegeben sind.

Die Zuckerkrankheit wird im Kindesalter immer häufiger beobachtet. Während in der Vorkriegszeit in der Breslauer Kinderklinik 1—3 Kinder im Jahre mit dieser Erkrankung behandelt wurden, stehen jetzt rund 120 Kinder in dauernder Beobachtung. Manchmal kommen in einem Monat allein drei neue zuckerkranken Patienten hinzu.

Es muß wohl eine Zunahme der Erkrankungen dabei eine Rolle spielen. Vor allem aber werden die großen, dauernd in Behandlung stehenden Krankenzahlen dadurch bedingt, daß die Möglichkeit der Lebenserhaltung jetzt eine viel bessere als früher ist (THOENES).

Die Zuckerkrankheit beginnt wohl in den meisten Fällen schleichend. Die ersten Symptome werden von den Angehörigen wenig beachtet oder unterschätzt. Erst wenn die Kinder trotz reichlicher Nahrungsaufnahme immer mehr herunterkommen, wenn zu dem rein äußerlich feststellbaren Schwund der Körperkräfte auch eine mehr oder minder deutliche Hinfälligkeit tritt, wenn ein Nachlassen in der Schule, ein Versagen beim Turnen, ein Ablehnen von Sport und Spiel hinzukommt, dann pflegt den Eltern auch der große Durst und die so häufige Entleerung großer Mengen von Urin aufzufallen.

Diese schleichende Entwicklung der ersten Krankheitssymptome läßt darauf schließen, daß die Krankheit vielfach zunächst noch mit einer erträglichen Ausnutzung von Kohlehydraten verbunden ist, daß sie aber bei längerem Bestande immer schwerere Grade annimmt. Aus einem scheinbar normalen Zuckerstoffwechsel entwickelt sich im Verlaufe von Wochen oder Monaten schließlich ein völliges Versagen der Zuckerverwertung. Das zuvor normale Inselorgan wird immer insuffizienter, bis sich schließlich ein „totaler Diabetes“ entwickelt hat.

Ursachen.

Die Angehörigen wie die Ärzte werfen immer wieder die Frage nach der *Ursache* dieses Leidens auf. Diese Frage ist sehr begreiflich, denn bei der sicheren Kenntnis der wahren Ursachen müßte sich eine wirkungsvollere Behandlung als die heutige und eine bessere Prophylaxe durchführen lassen. In dieser Beziehung ist es besonders interessant, daß in den Anamnesen diabetischer Kinder in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle voraufgegangene Erkrankungen als Ursache beschuldigt werden. 1934 stellte M. WOLFF bei 50 Zuckerkranken auf Grund der Anamnese fest, welche Ursachen von den Angehörigen für den Ausbruch der Zuckerkrankheit beschuldigt wurden. Es ergab sich, daß 4mal Grippe, 3mal Magendarmerkrankungen, je 2mal Masern, Varicellen und Angina, je einmal Keuchhusten, Schnupfen, Pharyngitis und sogar die Pockenschutzimpfung unmittelbar voraufgingen. Lues wurde bei keinem seiner Diabetiker gefunden. In vielen anderen Fällen werden sog. Erkältungskrankheiten, wie Mandelentzündung (JEANS und BOYD), Grippe (LEREBoullet und GOURMAY),

die 2—3 Wochen vor den ersten, den Eltern auffallenden Erscheinungen bestanden, für den Ausbruch der Krankheit verantwortlich gemacht. Ganz mit Recht bemängelt CURSCHMANN diese Diagnosen der Eltern. Er stellt der Behauptung, daß voraufgehende Infekte für die Entwicklung der Zuckerkrankheit so wesentlich seien, eine eigene Statistik gegenüber, nach der von 480 Kranken nur bei 19 Infektionskrankheiten voraufgingen (11mal Grippe, je einmal Angina, Gelenkrheumatismus, akute Enteritis, Erysipel, Malaria, Furunkulose, Nierenbeckenentzündung und Infekt mit nachfolgender Thrombophlebitis). „Dieser Prozentsatz ist angesichts der außerordentlichen Häufigkeit dieser Infekte, vor allem der Grippe, an sich schon bescheiden genug. Dazu kommt, daß es sich in allen Fällen — wie übrigens meist in der Literatur — um anamnestiche Angaben und nicht um eigene Beobachtungen des Arztes handelte.“

BLAISDELL veröffentlicht ein diabetisches Koma bei einem 9jährigen Jungen, der ein Monat zuvor an Poliomyelitis erkrankt war. HALLÉ und ARONDEL sahen am 17. Scharlachtag einen Diabetes bei einem 5jährigen Knaben mit tödlichem Verlauf. NOBÉCOURT, DUCAS und LAROCHE beschreiben Zuckerkrankheit nach Varicellen. Die Liste solcher Publikationen könnte noch wesentlich vermehrt werden, würde aber nur zwecklos Raum erfordern. Diese Mitteilungen genügen zur Stützung der vorhin angegebenen Behauptung, daß Infekte so vielfach als auslösende Momente beschuldigt werden.

Ein besonderes Gewicht gewinnt diese Behauptung, wenn verschiedene Autoren — allen voran v. NOORDEN, ebenso LIERLE und POTTER, ferner CANNAVÓ — sich veranlaßt sahen, wegen der rezidivierenden oder chronischen Tonsillitiden die Tonsillen als fokale Herde beseitigen zu lassen. v. NOORDEN glaubt, daß die toxischen Schädigungen des Pankreas wohl meist reversibel seien, daß sie aber gegebenenfalls auch progredient sein und zur Entstehung eines echten Diabetes führen könnten. CANNAVÓ sah bei einem 16jährigen Menschen, der im Anschluß an eine Angina einen schweren Diabetes und eine Glomerulonephritis erworben hatte, die Ausheilung von Nephritis und Diabetes nach Tonsillektomie.

Die meisten Autoren stehen dieser ätiologischen Bedeutung von Infekten für die Diabetesentwicklung skeptisch gegenüber. PRIESEL und WAGNER halten Infektionskrankheiten für etwas so „Ubiquitäres“, daß sie in der Anamnese des Kindes wohl nie zu vermissen seien. Nur für den Mumps halten sie eine Sonderstellung für möglich. Sie glauben, daß vielleicht schon die Ähnlichkeit im histologischen Aufbau zwischen Parotisdrüse und Pankreas daran schuld sei, daß gerade im Verlaufe von Mumps häufig transitorische Glykosurien aufträten, und sie nehmen wie LEREBoullet und LELONG sowie PATRIK innere Zusammenhänge zwischen der Erkrankung dieser beiden Organe an.

Inwieweit der Icterus catarrhalis Diabetes begünstigt, kann man aus den wenigen hierüber vorliegenden Publikationen noch nicht mit Sicherheit schließen. Es ist aber beachtenswert, daß PRIESEL und WAGNER bei kindlichen Diabetikern im Verlaufe eines Ikterus ein Koma beobachteten. KATSCH bezeichnet den Diabetes geradezu als „zweite Krankheit“ im Anschluß an Erkrankungen von Leber- und Gallenwegen im Kindesalter. Und wenn man bedenkt, daß HAUG und WÖHRMANN, HORWITZ, SINGER und STEINITZ eine ursächliche Bedeutung des Ikterus für die Entwicklung des Diabetes auf Grund von umfangreichen Statistiken und klinischem Material bei Erwachsenen behaupten, so gewinnt

die von KOLECZEK 1923 veröffentlichte Erkrankung eines wegen schweren Ikterus fettfrei ernährten Jungen, der zur Feier seines Geburtstages große Mengen von Kohlehydraten aller Arten zu sich nahm und schon in der darauf folgenden Nacht unter den Erscheinungen eines schweren Diabetes erkrankte, eine besondere Bedeutung. Trotz der ablehnenden Ansicht von BADE muß man diesen Zusammenhängen wohl in Zukunft weitere Aufmerksamkeit schenken.

Die in der Literatur für die Entstehung des Diabetes der Erwachsenen so viel diskutierte Frage der ätiologischen Bedeutung des Traumas spielt nach der vorliegenden Literatur beim Kinde keine wesentliche Rolle. Ein einziger, allerdings sehr interessanter Fall wurde von EPPINGER mitgeteilt und von JAKOBI und MEYTHALER näher beschrieben, bei dem das Kind einer Diabetikerin, das zuvor gesund war, nach einer Schädelverletzung eine diätetisch beeinflussbare Glykosurie mit Blutzuckerwerten zwischen 135 und 140 mg-% bekam. Weitere Fälle sind nicht beschrieben.

Erblichkeit.

Gegenüber diesen mehr oder weniger gesucht erscheinenden äußeren Anlässen für die Entwicklung der Zuckerkrankheit gewinnt in den letzten Jahren — wohl dank dem allgemeinen gesteigerten Interesse für die Bedeutung der Erbanlagen — die schon 1878 von KÜLZ geäußerte Ansicht, daß es sich bei allen Diabetikern um Menschen mit einer von Hause aus minderwertigen Anlage handele, an Boden.

Am besten dürfte sich die Bedeutung der Erblichkeit aus einer tabellarischen Zusammenstellung von THOENES ergeben, die wir nach Dissertationen von GIRGLA und DISSEN ergänzt haben.

Tabelle 1. Erblichkeit des Diabetes mellitus. (Nach JOSLIN, v. NOORDEN, THOENES.)

Autor	Zahl der Fälle	Davon familiär in %	Autor	Zahl der Fälle	Davon familiär in %
SCHMITZ	2115	47	WILLIAMSON	500	22
GROTE	457	38,4	KÜLZ	692	21,6
STEINER	97	35	JOSLIN (1923)	2800	21
CAMIDGE	800	28	HEIBERG	—	18
CANTANI	1108	26,7	MONFORO	400	18
UMBER (SECKEL, FINKE, MÜLLER)	3472	26	NAUNYN	398	17
JOSLIN (1927)	2646	25,5	SEEGEN	—	14
v. NOORDEN	—	25,4	v. FRERICHS	400	9,8
BOUCHARD	—	25	JOHN	1000	9,7

Tabelle 2. Kindlicher Diabetes. (Nach DISSEN und GIRGLA.)

Autor	Zahl der Fälle	Davon familiär in %	Autor	Zahl der Fälle	Davon familiär in %
v. NOORDEN (1923—1927)	22	50	FINKE	50	18
v. NOORDEN	80	33,3	BRAND	55	16,4
SECKEL	32	28,1	WEGELI	136	14,7
PRIESEL und WAGNER	108	27	KÜLZ	111	9,9
LANDABURE	30	20	STERN	117	9,7
GIRGLA	90	19			

Es ließe sich diese Tabelle gewiß noch erweitern, wenn man Menschen mit der Anlage zum Diabetes, deren Inselapparat noch den Forderungen des Alltags genügt, sich aber bei der Traubenzuckerbelastung nach STAUB-TRAUGOTT als geschädigt erweisen würde, hinzufügte. Solche Untersuchungen wurden bereits von KERSTEN, PHILIPP-LÜNSMANN, SEHESTEDT und STEINER begonnen.

Die Bedeutung der erblichen Anlage geht am besten hervor aus der Mitteilung von UMBER, daß bei drei eineiigen Zwillingspaaren stets beide Störungen im Zuckerstoffwechsel erkennen ließen. Bei der verschiedenen Schwere der Manifestationen der diabetischen Stoffwechselstörungen, die er bei seinen eineiigen Zwillingen fand, betont UMBER, daß „Umwelteinflüsse wohl den Verlauf des Leidens beeinflussen können, nicht aber seinen Charakter, daß sie fördernde oder hemmende Wirkung haben können, niemals aber eine ursächliche Bedeutung“.

Die Angabe von LEMSER, daß die diabetische Erbanlage während des ganzen Lebens latent bleiben könnte (von zwei eineiigen Zwillingen ist der eine seit 10 Jahren zuckerkrank, während der andere selbst bei eingehenden klinischen Stoffwechseluntersuchungen keinerlei Minderwertigkeit des Inselapparates erkennen läßt), kann auch anders gedeutet werden. Es könnte ja bei der noch immer bestehenden Unklarheit über die Bedeutung exogener Faktoren gerade ein Beweis dafür sein, daß bei von Hause aus gesunder Anlage von außen einwirkende Momente die Zuckerkrankheit hervorrufen.

Gerade diese Auffassung scheint beachtenswert, wenn man exogene Momente für die Entwicklung der Zuckerkrankheit beschuldigen will. Es wurde oben ausgeführt, daß Infekte der Zuckerkrankheit verschiedentlich voraufgingen. Das „post hoc“, nicht aber das „propter hoc“ wurde damit bewiesen. Wenn man aber neben den Ausführungen von UMBER daran denkt, wie oft gerade in der Vorinsulinzeit bei einem Diabetiker, der sich in guter Stoffwechsellaage befand, ein Infekt den Zusammenbruch herbeiführte, so möchten wir glauben, daß auch bei den Menschen mit erblicher Schwäche des Inselapparates unter dem Einfluß eines Infektes zum erstenmal diese Minderwertigkeit des Inselapparates deutlich wird — nicht jedesmal gleich durch Entwicklung des Komats, sondern durch das Zutagetreten der zuvor latenten Störung —. Man könnte auch daran denken, daß eventuell bis zum Deutlichwerden der Zuckerkrankheit mehrere Schübe von Infekten gelegentlich notwendig sein werden.

Der Einfluß der Rasse wird von manchen — so auch von PRIESEL und WAGNER (1926) — geleugnet. Dennoch will es uns als ein hoher Prozentsatz erscheinen, wenn in einer Statistik aus Mitteleuropa 18% jüdische Patienten aufgeführt werden. Bei uns in Breslau sind es entschieden weniger. Es mag richtig sein, wenn FALTA darauf hinweist, daß die Lebensgewohnheiten verschiedener Völker, aber gewiß auch verschiedener Rassen, insbesondere der hohe Fett- und Kohlehydratgenuß, von Bedeutung für die Entwicklung des Diabetes sein können.

Manifestationsalter.

Es ist ein Irrtum, daß in der frühesten Jugend kein Diabetes beobachtet werde. LEWIS und EISENBERG, ferner HILDESHEIMER, beschreiben Zuckerkrankheit bei Neugeborenen. Die ungestörte intrauterine Entwicklung wird in solchen Fällen durch die Versorgung mit den entsprechenden Hormonen durch die Mutter diaplazentar ermöglicht.

Besonders interessant sind solche Fälle, bei denen eine diabetische Frau gravide wird. Dabei hat man zwei wichtige Beobachtungen gemacht: Einmal kann das Kind seine Mutter so reichlich mit Insulin während der Schwangerschaft versorgen, daß diese nur wenig oder gar kein Pankreashormon mehr braucht. Weil der so instructive Fall von FÖRRÓ so wenig bekannt zu sein scheint, führen wir ihn in aller Kürze an: Eine vom 20. Lebensjahre ab diabetische Frau wird im Alter von 28 Jahren gravide. Im 2. und 3. Monat treten Hypoglykämien auf, wodurch man genötigt wird, das Insulin von 50 auf 30 Einheiten, im 7. Monat sogar auf 0 Einheiten abzubauen. 4 Wochen nach der Entbindung hat der Diabetes denselben Grad wie vor der Schwangerschaft erreicht. Günstigen Einfluß der Schwangerschaft auf die mütterliche Zuckerkrankheit teilen ferner mit: HOLZBACH, RATHERY und FROMMENT.

Aber auch für das Kind sind solche Umstände nicht gleichgültig. Es kann unmittelbar nach der Geburt hypoglykämisch werden (RASCOFF, BEILLY und JACOBI, die nur 27 mg-% Blutzucker bei einem solchen Neugeborenen fanden; EHRRICH fand bei einem anderen Kinde einer Zuckerkranken, dem man wegen falscher Deutung von Krämpfen, die gleich nach der Geburt auftraten, Insulin — statt Traubenzucker — injiziert hatte, bei der Sektion eine mächtige Hypertrophie und Vermehrung der LANGERHANSschen Inseln; ganz ähnlich war der autopsische Befund bei einem Fall von STEFF und HEIBERG). Man wird also bei der Geburt von Kindern diabetischer Mütter immer an die Möglichkeit einer Hypoglykämie denken müssen.

Wir selbst kennen Diabetiker von 4 Monaten aufwärts. Da sich von Monat zu Monat und Jahr zu Jahr neue Fälle anschließen, so werden natürlich in höherem Alter immer größere Zahlen beobachtet. Es ist aber auffallend, daß in gewissen Lebensperioden eine besondere Zunahme der Erkrankung beobachtet wird. So sahen wir in unserer Klinik (E. OHL und GIRGLA) eine auffallende Zunahme in dem Lebensabschnitt von 6—13 Jahren. Bei PRIESEL-WAGNER sind zwei Gipfel zu beobachten, der eine mit 6 Jahren, der andere mit 11 bis 12 Jahren. Der Beginn des Diabetes läßt sich bei Kindern deswegen schon rein anamnestisch einigermaßen einwandfrei festlegen, weil die rasche Progredienz des Leidens schon nach wenigen Wochen die Eltern zum Arzt treibt.

Wachstum.

Schon hier möchten wir betonen, daß bei richtiger Behandlung selbst jüngste Kinder leicht am Leben zu erhalten sind und sich in späterer Zeit durchaus so gut wie ihre Altersgenossen entwickeln. Beachtenswert ist die Mitteilung vieler Autoren, daß Diabetiker vor dem Beginn der Erkrankung eher ein gesteigertes als vermindertes Wachstum aufweisen. So fand z. B. LADD unter 34 übermäßigen und übergewichtigen Kindern 30 Diabetiker. Ebenso konnten LABBE und GRINGOIRE bei 74 Patienten feststellen, daß vor der Entwicklung des Diabetes die Kinder größer als normal waren. Ähnliches teilt JOHN mit; desgleichen BOYD und KANTROW, die unter 167 Diabetikern nur 10 als zu klein bezeichnen. In diesem Zusammenhang sind folgende weitere Beobachtungen wichtig: MORRISON und BOGAN betonen, daß die Knochenentwicklung bei Diabetikern, die erst kurze Zeit an dieser Krankheit leiden, dem Alter voraus sei, während sie bei längerem Bestehen zurückbliebe. Dabei seien die Schäfte schmal und die Corticalis nur dünn. Auch WHITE fand unter diabetischen Kindern 90 zu lang. Sie denkt dabei an einen gesteigerten Wachstumsimpuls durch Infektionen, eventuell durch gesteigerte Hypophysentätigkeit.

Demgegenüber ist aber eine andere Tatsache beachtenswert: Kinder mit langdauerndem Diabetes, insbesondere solche, die während des Diabetes sehr knapp ernährt werden, bleiben im Wachstum zurück. So machen CHABANIER, LEBERT und LUMIÈRE darauf aufmerksam, daß ein Diabetiker, der 18 Monate ohne Insulin behandelt wurde, nur um 2 cm wuchs, während die Längenzunahme

unter Insulinbehandlung in nur 10 Monaten 7 cm betrug. Diese Beobachtungen sind darum so wichtig, weil sie, worauf wir später noch zurückkommen werden, beweisen, wie notwendig eine für den Aufbau geeignete und ausreichende Ernährung für die zuckerkranken Kinder ist.

Diagnose.

Für die *Diagnose* des Diabetes ist nicht eine einmalige zufällige starke Reduktionsprobe des Urins ausschlaggebend. Viele Kinder, die uns wegen eines solchen Befundes zur Beobachtung überwiesen wurden, konnten wir auf Grund der Urin- wie Blutzuckeruntersuchung sowie auf Grund des völlig normalen Ausfalls des STAUB-TRAUGOTTSCHEM Versuchs wieder als gesund und sicher nicht zuckerkrank entlassen. In solchen Fällen dürfte eine gelegentliche sinnlose Überfütterung mit Süßigkeiten an der Zuckerausscheidung schuld gewesen sein. Während man in früherer Zeit größtes Gewicht darauf legte, eine Ausscheidung von Traubenzucker durch die Gärungsprobe sicher zu stellen, um andere Ausscheidungen reduzierender Substanzen (z. B. Pentosurie, Milchsucker-ausscheidung) vom echten Diabetes abzugrenzen, pflegen wir den Nachweis der diabetischen Stoffwechselstörung, die sich bei unbehandelten Diabetikern durch die Ausscheidung der Acetonkörper bemerkbar macht, als ausreichenden Beweis für die Zuckerkrankheit zu betrachten. Nur bei extremen Versuchsanordnungen, wie solche von F. ALTMANN durchgeführt wurden, kann es auch bei gesunden Kindern, die durch eine sehr kohlehydratarme Kost bis zur Acetonurie gebracht wurden, nach plötzlicher Verabreichung großer Traubenzuckermengen zur gleichzeitigen Ausscheidung von Glykose und Acetonkörpern kommen. Dies Verhalten erinnert an den Hunger- bzw. Vagantendiabetes (HOFMEISTER, HOPPE-SEYLER). Ähnlich sind wohl die seltenen Beobachtungen von Zuckerausscheidungen bei acetonämischem Erbrechen zu erklären. Das acetonämische Erbrechen (FANCONI) pflegt meist mit Verminderung des Urins statt mit Polyurie und mit klarem Bewußtsein statt mit einem Koma einherzugehen, so daß hier diagnostische Irrtümer nicht vorkommen dürften.

Zu den mehr oder minder belanglosen Glykosurien rechnete man vielfach den renalen Diabetes, eine Zuckerausscheidung bei normalem oder nur wenig erhöhtem Blutzuckerniveau, die oft viele Jahre lang als völlig belangloser „Schönheitsfehler“ imponieren kann, von der aber GROTE wohl mit vollem Recht schreibt, daß doch häufig ein Übergang zum richtigen schweren Diabetes in späterer Zeit möglich sei. Daß solch ein renaler Diabetes schon beim 4 Monate alten Kinde vorkommen kann, der dann mit 3 Jahren beim STAUB-TRAUGOTTSCHEM Versuch sich mit großer Wahrscheinlichkeit als beginnender Diabetes mellitus darstellte, wurde von VEGTER beschrieben. Auch R. SCHMIDT vertritt die Ansicht, daß der renale Diabetes in einen gewöhnlichen Diabetes mellitus überzugehen pflege (ähnlich FISCHER). Auf jeden Fall wird man gut daran tun, Fälle von renalem Diabetes von vornherein nicht zu leicht zu nehmen.

Verlauf.

Der *Verlauf* des Diabetes mellitus hängt letzten Endes von der Behandlung ab. Beim Außerachtlassen aller notwendigen Vorsicht wird der Diabetes wie bei jedem Unbehandelten im Kindesalter sehr rasch zum Tode führen. Von

wenigen Ausnahmen abgesehen pflegte früher innerhalb von Wochen bis längstens 2 Jahren solch ein Kind zu sterben.

Nicht viel besser erging es in früherer Zeit Kindern, die nach dem für Erwachsene erprobten Verfahren mit strengen Diätvorschriften behandelt wurden. Diese Kinder kamen bei dem damals geltenden Prinzip, die Kohlehydratzufuhr unter der Toleranzgrenze zu halten, trotz der Bemühungen, etwa fehlende Calorien durch Eiweiß und Fett zu ergänzen und das fortbestehende Hungergefühl durch reichliche Gemüsegaben zu vermindern, schnell so weit herunter, daß sie an Inanition starben, wenn es ihnen nicht gelang, heimlich oder durch Erweckung des Mitleids der verantwortlichen Erzieher die Kohlehydratzufuhr zu vermehren, worauf sich sehr bald ein Koma einzustellen pflegte. Dieses Koma wurde ein oder mehrere Male überwunden, führte zu immer strengeren Vorschriften und weiteren Beschränkungen und schließlich doch zum Tode.

Dieser gesetzmäßige, trotz aller damals bekannten Behandlungsmethoden rasch tödlich endende Verlauf war der Grund dafür, daß man den Diabetes der Kinder als eine rasch sich zum totalen Diabetes entwickelnde Krankheit und damit als schweren Diabetes bezeichnete. Daß Kinder am Diabetes starben, galt als selbstverständlich.

Seitdem wir das Insulin besitzen, hat sich das Schicksal solcher Kinder von Grund auf gewandelt. Trotz aller Ernährungsvorschriften, deren es ja so viele in der Welt gibt, können die Kinder heute am Leben erhalten werden. Man hat überall eingesehen, daß der Hauptgrund für das rasche Sterben der Kinder am Diabetes an dem Mangel der Kohlehydratzufuhr und -verwertung lag. BÜRGER hat dankenswerterweise nachdrücklich darauf hingewiesen, daß zum Aufbau Kohlehydrate besonders notwendig seien. Die Möglichkeit, die Kohlehydrate zu geben, ist der wunderbaren Entdeckung des Insulins zu danken.

Die überwiegende Mehrzahl der von BÜRGER befragten Kinderärzte hat sich für die Verwendung reichlicher Kohlehydratmengen ausgesprochen. Zugleich haben diese Ärzte ausnahmslos betont, daß nur unter dem Schutze des Insulins kindliche Diabetiker behandelt werden dürften. In ähnlicher Weise hat BERTIL SÖDERLING eine Rundfrage an die Kinderkliniken sämtlicher Staaten der Erde gerichtet und dabei festgestellt, daß wohl einige der befragten Autoren noch den Versuch mit einer insulinfreien Nahrung machen, daß sie aber mehr oder weniger schon vor dem Ablauf von 2 Jahren zum Gebrauch des Insulins genötigt werden. Die allgemeine Verwendung des Insulins bedeutet mehr als eine bloße Verbesserung der Ernährungsmöglichkeiten. Auf dem Umwege über die ausreichende Ernährung trägt sie wesentlich zur Hebung des subjektiven Wohlbefindens der kleinen Kranken bei. Die psychischen Momente stellen ein besonders reizvolles Kapitel in der Entwicklung und dem Verlauf des Diabetes dar. Schon in der NAUNYNSchen Klinik wurde ein Landarbeiter vorgestellt, der auf die Nachricht, daß sein Bruder an Zuckerkrankheit gestorben sei, die Pferde vor dem Pflug auf dem Felde stehen ließ und nach Hause lief, weil er einen gar zu großen Durst empfand. Unmittelbar darauf wurde bei ihm ebenfalls Zuckerkrankheit festgestellt. Etwas Analoges ist von einem Knaben zu berichten, der mit großer Begeisterung ein Jagdbuch studierte, in dem u. a. die Schrecken einer Bärenjagd recht drastisch dargestellt waren. Als nun der Vater dieses Jungen, an dem der Knabe zärtlich hing, zu einer Bärenjagd eingeladen wurde, protestierte das Kind lebhaft, kam in schwerste seelische

Erregung, und als der Vater trotzdem zur Jagd abreiste, mußte die Mutter schon am folgenden Tage wegen des großen Durstes mit dem Kinde in eine Kinderklinik gehen, woselbst Diabetes mellitus festgestellt wurde.

Daß auch der Verlauf der Zuckerkrankheit durch psychische Momente ungünstig — aber gelegentlich auch günstig — beeinflußt werden kann, wurde bereits im Jahre 1931 von uns dargestellt. Es handelte sich um ein Kind, das als einziges am 23. 12., an dem 7 andere Diabetiker seiner Station auf Urlaub nach Hause reisen durften, in der Klinik bleiben mußte, weil es kein Zuhause hatte. Das zuvor zuckerfreie Kind schied in der Nacht vom 23. zum 24. 30 g Zucker aus. Der Knabe beruhigte sich, als ihm die Stationsärztin am Morgen des 24. eröffnete, daß sie ihn mit in das Haus eines Geistlichen nehmen wollte. Als er dorthin kam, fand er unter dem Tannenbaum einen großen Teller voll Gebäck, das er, während die übrige Familie und die Ärztin sich unterhielten, heimlich schleunigst hinter dem Tannenbaum verzehrte. Daraufhin speiste er mit zu Abend, genoß dabei reichlich Kohlehydrate und bekam unter den Augen seiner Stationsärztin noch einen hypoglykämischen Anfall, der mit Zucker und Äpfeln wirksam bekämpft wurde. Am ganzen nächsten Tage war der Junge dann zuckerfrei.

Dieses selbe Kind schied, wenn der Lehrer der Diabetikerstation ihm einen Mahnzettel an den Stationsarzt wegen irgendwelcher Verfehlungen während des Unterrichts mitgab, bis zu 50 g Zucker aus, während er sonst zuckerfrei war. Wir könnten die Zahl der Beispiele noch vermehren. Die genannten dürften aber genügen für den Beweis, daß die Auslösung wie der Verlauf der Zuckerkrankheit in großem Maße von der seelischen Einstellung der Kranken abhängen. Wir glauben, daß die Beseitigung des dauernden seelischen Druckes, den die strenge Diät bei jedem Bissen, den der Patient zu sich nimmt, aufs neue verursacht, bei Verordnung von freier Kost nicht nur für das subjektive Wohlbefinden, sondern auch für die tatsächliche Verwertung der Kohlehydrate nicht bedeutungslos ist. Wir werden nie vergessen, wie bei dem ersten Versuche mit freier Kost die Verordnung einer großen, von einem Konditor der Stadt gelieferten Torte auf die Zuckerausscheidung der 8 Diabetiker einer Station nur günstig einwirkte. Kein Kind schied danach, obwohl es die Torte als reine Zulage, nicht als Ersatz für andere Kohlehydrate erhalten hatte, mehr Zucker aus: Die zuvor Zuckerfreien blieben zuckerfrei, und die Kinder, bei denen Spuren von Zucker vorher ausgeschieden waren, wurden zuckerfrei.

Diesen Ausführungen scheinen die Darstellungen von HUNGERLAND aus der Freiburger Klinik zu widersprechen. Es ist eine seltsame Ausdrucksform, von „hauptamtlichen Diabetikern, die durch das STOLTESche Verfahren gezüchtet würden“, zu sprechen. Wir züchten ja nicht den Diabetiker, sondern wir haben die Verpflichtung, aus dem Diabetiker trotz seines Leidens einen vollwertigen Menschen zu machen, und es berührt eigenartig, wenn gerade dasjenige Verfahren der Behandlung von Diabetikern, das erstmalig dazu berufen erschien, die Gedanken des Kranken von seinem Leiden zu lösen, eine solche Verurteilung erfährt, nur um ein anderes Verfahren herauszustreichen, dessen Güte diesseits nie bestritten wurde, das sich aber, wie aus der wunderbaren Kurve, die gar nicht von uns, sondern von BEUMER stammt, für die Reparation eines schwerkranken Diabetikers als weniger gut erwiesen hat.

Aus den Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1937, S. 32—33. BÜRGER: Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit. BÜRGER schreibt dort: „Über den Erfolg der freien Diät bringe ich Ihnen ein Schaubild aus der Kinderklinik meines Freundes BEUMER (Göttingen), aus welchem Sie erkennen mögen, daß eine über die freigewählte Kost hinaus gegebene Kohlehydratzugabe zum Zusammenbruch führt.“

BEUMER schreibt mir dazu folgendes: „Vielleicht werden Sie aus der beigelegten Kurve einer halbjährigen Beobachtung eines diabetischen Kindes einigermaßen klug, bei dem sich gerade die *freie Diät* gegenüber anderen diätetischen Versuchen besonders bewährt hat. Wahrscheinlich deshalb, weil die Zwangsdiät stets mit psychischen Depressionen einherging, deren Einwirkung auf den Stoffwechsel sehr groß war. Das 10jährige Mädchen kam in schwerstem, 15 Stunden dauerndem Koma zu uns. Sofort nach dem Koma begann die freie Diät,

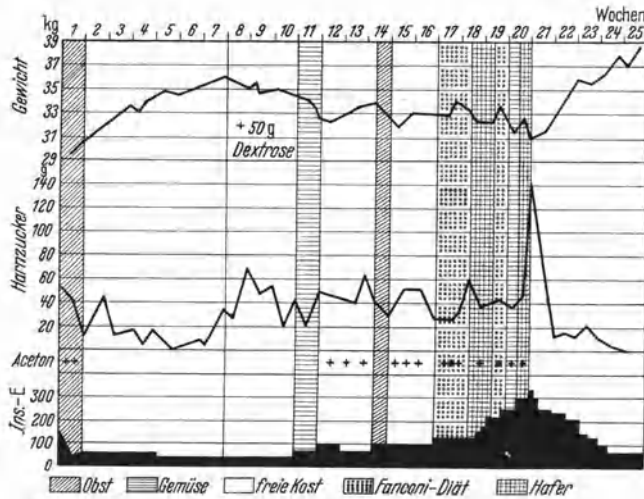


Abb. 1. Nach BEUMER. (Erklärung im Text.)

bei der das Kind vorzüglich zunahm und bei mäßigen Insulinmengen nur wenig Zucker ausschied.

Mein Assistent ließ sich dann verleiten, zur freien Diät noch Traubenzucker zuzulegen unter gleichzeitiger Verringerung der Insulinmenge.

Dieser Versuch ähnelt dem von MÜLLER aus der ROMINGERSchen Klinik und schlug auch fehl. Es kam zu einer gewissen Katastrophe, dauernder Gewichtsabnahme, starker Zuckerausscheidung. Obsttage, FANCONISCHE Diät führten nicht zum Ziel. Erst bei einer *gewaltigen Steigerung* der Insulinzufuhr mit Wiedereinführung der freien Diät trat dann in kurzer Zeit ein völliger Umschwung ein. Das Kind holte seine Gewichtsverluste wieder ein, und die Insulinmenge konnte bald wieder weitgehend trotz der freien Diät abgebaut werden. Einen besseren Beweis für die Wirksamkeit der freien Diät kann man, glaube ich, kaum liefern.“

Wir möchten hinzufügen, daß nach unseren Erfahrungen eine Zulage von 50 g Kohlehydrate keine Katastrophe herbeigeführt hätte, wenn man rechtzeitig mit Insulinvermehrung der Zuckerausscheidung im Harn gefolgt wäre. Wir möchten außerdem darauf hinweisen, daß die im Originaltext erwähnte gewaltige Steigerung der Insulinzufuhr vor der Verwendung der freien Kost notwendig war, aber nach ihrer Wiedereinführung sehr schnell reduziert werden konnte.

Es sollte weniger persönlicher Ehrgeiz als das warme Interesse für den Patienten das ärztliche Handeln beherrschen. Es führen eben viele Wege nach Rom.

Prognose.

Die *Prognose* des kindlichen Diabetes hat sich seit der Insulinverwendung wesentlich gebessert. Wohl sämtliche Kliniken können Patienten anführen, deren Diabetes im Kindesalter begann und die 10—15 Jahre seither am Leben erhalten wurden.

Begründung der freien Kost.

Ein Glück für die Kinder ist die allgemeine Erkenntnis gewesen, daß sie nur bei reichlicher Kohlehydratzufuhr leben können und daß eine solche Zufuhr unter dem Schutze des Insulins möglich ist.

Dennoch erschien uns die bloße Steigerung von Kohlehydraten nicht als eine volle Auswertung der durch das Insulin gegebenen Möglichkeiten. Wenn die Zuckerkrankheit durch den Mangel an einem Hormon bedingt ist oder aber, was dem praktisch gleichkommt, durch eine falsche Steuerung der Hormonausschüttung oder durch eine übertriebene Hemmung ja Unterdrückung dieser Hormonausschüttung, dann mußte entsprechend einer ganz einfachen Überlegung die Zufuhr des mangelnden Hormons aus dem zuckerkranken Menschen einen gesunden machen. Das war die Erwägung, die dazu führte, Kindern eine unbeschränkte Freiheit in der Wahl der Menge wie der Zusammensetzung der Ernährung zu lassen.

Um von vornherein aber einem Mißverständnis zu begegnen, ist unter dieser Freiheit und Unbeschränktheit nur eine Freiheit zu verstehen, die auch anderen Kindern im gleichen Alter *vernünftigerweise* zugebilligt wird. Solche Übertreibungen, wie sie in der Literatur uns untergeschoben wurden, beruhen wohl auf einem zu flüchtigen Lesen unserer ausführlichen Darstellungen.

Wenn UMBER betont, daß unsere „Anschauungen über die Behandlung des Diabetes nicht nur auf den jüngeren Beobachtungen der letzten 13 Insulinjahre beruhen, sondern ihre stärksten Wurzeln in den reichen jahrzehntelangen Erfahrungen der Vorinsulinzeit haben, an denen nicht gerüttelt werden darf“, so müssen wir doch daran rütteln. Die Erfahrungen der jahrzehntelangen Vorinsulinzeit waren derart schlechte in bezug auf den kindlichen Diabetes, daß man sie einfach mit gutem Gewissen nicht weiter als Behandlungsregeln gelten lassen durfte. In der Medizin darf nicht ein Axiom, sondern nur der Erfolg über den Wert der Behandlung entscheiden. Und als Ärzte sind wir verpflichtet, an der Verbesserung der Lebensaussichten dauernd weiter zu arbeiten. Das Bessere bleibt eben auch heute noch der Feind des Guten.

Dabei müssen wir ausdrücklich dagegen Verwahrung einlegen, daß die Einführung der frei gewählten Kost leichtfertig geschah. Wir haben uns auf dem Wege über fortschreitende Vermehrung der Kohlehydratzulagen schrittweise zu der freien Kost hindurchgearbeitet [HEIMANN-TROSJEN (1926), STOLTE (1927), STOLTE, HIRSCH-KAUFMANN, E. SCHÄDRICH (1931)].

Wir haben auch jedermann Gelegenheit gegeben, durch Nachprüfung unserer in der Literatur ausführlich dargelegten Behandlungsmethoden sowie durch persönliche Inaugenscheinnahme der Patienten sich von den Erfolgen zu überzeugen. Wenn statt dessen vielfach Patienten, die bei der Kost ihres früheren Arztes einen solchen Widerwillen empfanden, daß sie diese ablehnten, und, was ganz selbstverständlich ist, aus Angst vor der Strenge dieses Kollegen auf eigene

Faust alles zu essen begannen und dabei ins Koma gerieten, so dürfen solche Fälle nicht, wie es in der Literatur geschehen ist, als mit freier Kost nach STOLTE behandelt bewertet werden. Freie Kost hatten sie wohl, aber nicht ein Kranker die zugehörige Behandlung.

Die Not, das körperliche Leiden und die seelischen Qualen der diabetischen Kinder zwangen uns dazu, den ganz einfachen und naheliegenden Versuch zu wagen, ihnen alles, was sie brauchen, an Nahrungsmitteln zu gewähren. Das war im Gegensatz zu der Vorinsulinära, in der wir solches nicht gewagt hätten, unter dem Schutze des Insulins ein durchaus erlaubter Versuch. Und wenn sich heute jemand überlegt, was die Gründe für die größere Bekömmlichkeit der freien Kost sind, so wird er eine ganze Menge von Anschauungen aus früherer Zeit für ungültig erklären.

In der früheren Zeit war die Grundregel bei der Behandlung des Diabetes die, den Inselapparat zu schonen, weil jede Überschreitung der Toleranzgrenze zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führte. Es war daher die Notwendigkeit gegeben, immer weniger Kohlehydrate anzubieten, sobald der Zuckerkrankte solche im Urin ausschied. 40, 30, 20 g Kohlehydrate wurden dabei als Höchstgrenze erreicht, die fehlenden Calorien wurden durch Eiweiß und vor allem Fett ersetzt — trotzdem starben die kindlichen Diabetespatienten.

Darum stellten wir mit vollem Bewußtsein den *Nahrungsbedarf* der früheren Toleranzgrenze gegenüber. Der kindliche Diabetiker muß unter allen Umständen das an Nährstoffen erhalten, was er zum Ausgleich der Verluste und zum weiteren Aufbau seines Körpers braucht. Während früher sich der Diabetiker an die von seinem Arzte vorgeschriebenen Calorien und deren Verteilung auf die verschiedenen Gruppen der Nahrungsstoffe halten mußte, muß heute der Arzt sich dafür einsetzen, daß der Patient das, was er braucht, erhält und richtig verwerten kann, ohne dabei Gefahr zu laufen, ins Koma zu kommen.

Wenn wir auf der einen Seite jegliche Übertreibung im Kohlehydratgenuß wie im Genuß sonstiger Nahrungsmittel bei frei gewählter Kost für falsch erklärten, so müssen wir nunmehr quantitativ und qualitativ die Grenzen der freien Kost festlegen.

Die quantitative Begrenzung erfolgt nicht auf Grund von Berechnungen, sondern wird bestimmt durch den Hunger des Kindes. Jeder Erwachsene, mehr aber noch das Kind, hat von Tag zu Tag und von Mahlzeit zu Mahlzeit einen wechselnden Nahrungsbedarf. Zuckerkrankte Menschen darf man nicht behandeln wie Versuchstiere, die Tag für Tag eine auf das Gramm vorgeschriebene Nahrungsmenge erhalten. Das kann wohl mal geschehen, wenn man bei ihnen die Wirkung von bestimmten Nährstoffen, die Wirkung von Bewegung, den Einfluß des Insulins u. dgl. mehr studieren will. Wer sich aber viel mit diesen Fragen befaßt hat, dem wird immer deutlicher zum Bewußtsein kommen, daß all unsere Berechnungen höchstens Annäherungswerte ergeben können. Der Einfluß der Körperbewegung (Ruhe und Sport), der Einfluß der Außentemperatur, freudiger oder unangenehmer Erlebnisse u. a. m. ist so groß, daß dadurch allein jede noch so „exakte“ Calorienberechnung hinfällig werden kann. Der beste Beweis ist doch die alltägliche Erfahrung, die jeder bei sich selber machen kann. Für Diabetiker, die im Bett liegen, dazu in Räumen mit genau festgelegter Temperatur, mag solche Berechnung noch eher möglich sein als für Diabetiker, die gleich jedem gesunden normalen Menschen ihr Leben

führen sollen. Aus diesem Grunde lehnen wir jede Nahrungszumessung auf Grund vorheriger calorischer Berechnung ab.

Noch schwieriger werden die Verhältnisse aber für einen Zuckerkranken, der bisher gar nicht oder falsch behandelt wurde. Solche Patienten weisen derartige Verluste an Körpergewicht auf, daß jede Calorienberechnung, die sich auf das Istgewicht bezieht, falsch wäre.

Im Gegensatz zu vielen Diabetestherapeuten sahen und sehen wir nicht das Ideal der körperlichen Verfassung beim Diabetiker in einer betonten Magerkeit. Soll der Diabetiker in seinen Leistungen dem normalen Menschen entsprechen, dann muß man auch ihm die ihm angeborenen erblich übermittelten Körperproportionen als normalen Körperbau zubilligen. Die Tatsache, daß unter den erwachsenen Diabetikern eine so große Menge an Fettsucht leidet, hat zu der recht wichtigen Erkenntnis geführt, daß innere Zusammenhänge zwischen Fettsucht und Diabetes bestehen. Daraus aber den Schluß ziehen zu wollen, daß jeder Diabetiker mager sein müsse, ist eine Übertreibung. Diese Übertreibung wird dadurch noch gestützt, daß bei Aufrechterhaltung des Zustandes der Unterernährung die Behandlung des Zuckerkranken für den Arzt sehr viel leichter ist. Weil die Behandlung leichter ist, glaubt man, daß der Diabetiker dabei besser führe.

Eine solche Minimalernährung mag beim Erwachsenen, der seinen Körperbestand erhalten soll oder wirklich wegen Überfütterungsfettsucht abnehmen muß, noch eher angehen als beim Kinde. Das Kind muß, um leben zu können, wachsen können. Das Wachstum ist lebensnotwendig. Genau so, wie der Rheinflachs seine eigene Körpermasse opfert zur Garantie der Fortpflanzung, wie die interessanten Mitteilungen von MIESCHER gelehrt haben, genau so opfert das Kind jedes Gramm entbehrlichen Organeisweißes für das Wachstum und das Ziel seiner ganzen Entwicklung, die Reife. Schon vor vielen Jahren wurde von STOLTE nachgewiesen, daß länger dauernde Gewichtsstillstände bei Säuglingen dann gefährlich werden, wenn zu dem Gewichtsstillstand der Wachstumsstillstand hinzukommt. Es ist das auf Grund der genannten MIESCHERSCHEN Beobachtung so zu erklären, daß eben die letzten Reserven, d. h. die letzten gerade eben noch verfügbaren Stoffe, die andere Organe für den höheren Zweck des Wachstums abgeben können, verbraucht sind. Es ist interessant, daß W. S. LADD auf ähnliche Verhältnisse bei diabetischen Kindern hinweist, indem er feststellt, daß das Längenwachstum bei ungünstiger Stoffwechsellage länger gehemmt zu sein scheint und erst später wieder einsetzt als der Impuls zum Gewichtsansatz.

Aus all diesen Gründen glauben wir für das Kind, bei dem der gesteigerte Bewegungsdrang einen weiteren Mehrbedarf bedingt, jede Beschränkung in der Nahrungsaufnahme ablehnen zu sollen.

Um auch hier eventuell möglichen Übertreibungen vorzubeugen, betonen wir, daß die Grenzen niemals weiter gesteckt werden als bei Normalkindern — aber auch nicht enger!

Die moderne Pädiatrie hat uns weitgehende Kenntnisse über die Art und Zusammensetzung der richtigen Ernährung der Kinder gebracht. CZERNY hat immer darauf hingewiesen, daß Säuglinge und Kleinkinder bei einseitiger Ernährung schlecht gediehen. Die Diathesen werden dadurch begünstigt, ja, es

können sogar Nährschäden die Folge sein. Darum faßte er die ideale Ernährungsform in dem kurzen Wort „gemischte Kost“ zusammen, lange ehe etwas von Vitaminen und anderen wichtigen Nährstoffen bekannt war. Wenn schon der normale Mensch eine völlig gemischte Kost braucht, so noch vielmehr der durch die Stoffwechselstörung des Diabetes in seinem Körperbestande schwer heruntergekommene Patient. Die Situation ist hier eine ganz ähnliche, wie wir sie vor rund 25 Jahren bei der Behandlung von Säuglingen mit schwersten Durchfällen erlebten. Zunächst imponierten die großen Wasserverluste durch den Darm, die bis zur Anurie und bis zum ausgeprägten Bilde der Exsikkose führen konnten. Es war daher selbstverständlich, daß man diesen Kindern Wasser zuzuführen sich bemühte. Bei ganz leichten Durchfällen konnte man in der Tat durch die Verabfolgung von Wasser oder Tee bei gleichzeitiger Schonung des Darmes die Wasserverluste ersetzen. Bald aber erfolgte die außerordentlich wichtige Einsicht, daß bei schwereren Gewichtsstürzen der Tee keine Hilfe brachte. Man erkannte, daß bei diesen Durchfällen große Mengen von Salzen verloren gingen und daß nur Salzzufuhr neben dem Wasser lebensrettend sein konnte. Gesalzener Tee, Infusionen von Kochsalzlösung bzw. Ringerlösung konnten dort lebensrettend wirken, wo der Tee ohne Salzzusatz versagte. Man konnte sogar die Erfahrung machen, daß die Säuglinge bei der sog. Idealnahrung, der Frauenmilch, weiter abstürzten und, sobald sie die „QUESTSche Zahl“ (= $\frac{1}{3}$ des einmal erreichten Maximalgewichtes) erreicht hatten, trotz Frauenmilch starben. Sie konnten aber gerettet werden, wenn man in die Frauenmilch Kochsalz gab. Damals wurde von HEIM und JOHN eine an Kochsalz und gleichzeitig an Natrium bicarbonicum (in Rücksicht auf die Azidoseatmung) reiche Salzlösung zur Lebensrettung solcher schwer gefährdeten Säuglinge empfohlen.

In jener Zeit schrieb TOBLER eine sehr interessante Abhandlung über die Rückwirkung der Durchfälle auf den Säuglingsorganismus. Er sprach bei geringer Wasserabgabe von einem Konzentrationsverlust, bei größeren Wasserabgaben von einem Reduktionsverlust, der nur durch Salzlösungen ausgeglichen werden konnte, und schließlich bei den schwersten, fast immer tödlichen Zusammenbrüchen der Säuglinge, die auch nicht mehr durch Salzlösungen gerettet werden konnten, von einem Destruktionsverlust.

Zur Rettung dieser schwerst geschädigten Säuglinge unternahm man etwas für die damalige Zeit ganz Unerhörtes: Statt den Darm der Durchfallskranken zu schonen und die Patienten hungern zu lassen, nahm man einzig und allein Rücksicht auf den Gesamtzustand der Patienten und fütterte die Säuglinge trotz der schwersten Durchfälle mit einer außerordentlich gehaltreichen Nahrung, die allerdings in sich so günstig durch die Relation der Nahrungsmittel abgestimmt war, daß der Durchfall bald aufhörte, weil man den Tod nicht als die Folge der Veränderung im Darm, sondern als Folge der Verluste der Bestände des Gesamtorganismus ansah — Frauenmilch-Buttermilch [STOLTE (1912)], Eiweißmilch.

Heute wird man sich die Frage vorlegen können, ob nicht die Destruktion, von der TOBLER sprach, den Durchfall durch Bereitstellung von Material zur Ausschwemmung begünstigte, während der Wiederaufbau des Körpers mit lebenswichtigem Material erst die Wasserbindung ermöglichte.

Interessant und für unsere weiteren Betrachtungen wichtig war, daß die Kinder dabei rapide zunahmen, ohne Ödeme aufzuweisen, während sie bei der

sehr nährstoffreichen, aber wegen des Fettmangels einseitigen Buttermilch latente Ödeme bekamen, „reversibler Anstieg“.

In ganz derselben unglücklichen Lage wie die durch den Durchfall schwer heruntergekommenen Säuglinge befinden sich sehr viele Zucker Kranke, wenn sie erstmalig in Behandlung kommen. Während beim Säugling irgendeine Schädigung des Darmes für die vermehrte Wasserabgabe den Anstoß gab, die schließlich bis zur „Destruktion“ führte, ist es beim Diabetiker die Hyperglykämie, die zur Ausscheidung des Zuckers führt, dabei große Mengen von Flüssigkeit mitreißt, die zum Teil durch Flüssigkeitsaufnahme gedeckt wird, zum Teil aber, wie wir aus dem Zustand der Vertrocknung der Gewebe, den glanzlosen tiefliegenden Augen, den stehen bleibenden abgehobenen Hautfalten, der trockenen Zunge usw. erkennen können, Wasser der Körpergewebe mitreißt. Da die Gewebe keine hypertonischen Lösungen enthalten können, muß also das Salz mit ausgeschwemmt werden, und bei der weiteren Einschmelzung reduziert sich die Zellmasse genau so wie beim Säugling mit Durchfall.

Darum sehen wir beim Säugling wie beim Diabetiker in der mehr oder minder großen Neigung zur Ödembildung den Ausdruck schlechter Behandlung, denn wir können genau so wie bei den mit Frauenmilch-Buttermilch sich rasch erholenden Säuglingen, die keine Ödeme haben, auch beim Diabetiker die Ödeme verhindern, wenn wir den Kranken nur richtig ernähren.

In der Beziehung ist es wichtig, daß in der Vorinsulinzeit das Auftreten höherer Grade von *Ödemen* zuerst von v. NOORDEN bei der Haferkur hauptsächlich bei älteren geschwächten Leuten beobachtet wurde (Haferödem). BLUM fand solche Ödeme bei Weizenmehl, FALTA bei Mehlfrüchtekuren. Da erhebt sich doch die Frage, woher diese Ödeme kommen. FALTA diskutiert auf Grund der Erfahrungen von HEIM und JOHN und von v. WYSS, ob die hydropigene Eigenschaft des Kochsalzes nicht auf dem Anion Chlor, sondern auf dem Kation Natrium beruhe. Auch andere Salze werden auf ihre Einwirkung auf die Wasserbindung bzw. Abgabe geprüft. Schließlich kommt FALTA aber auch zu dem Resultat, das wir im Jahre 1933 bereits als ausschlaggebend für die Ödembildung beim Diabetiker bezeichnet hatten: Daß es genau so wie beim Säugling eine Folge der Gewebsschädigung sei. Kein gesunder Mensch bindet Wasser über das für den Körper zweckmäßige Maß hinaus. Tut es der Diabetiker, dann sind nicht die Salze, auch nicht das Insulin, sondern die falsche Ernährung daran schuld. Ernährt man richtig, dann braucht man vor Nährschäden — und dazu rechnen auch Ödeme — keine Sorge zu haben.

Was heißt aber richtige Ernährung? Vor 30—50 Jahren wurden Eiweiß, Fett und Kohlehydrate als die wesentlichen Nährstoffe erkannt. Sie sind es auch heute noch. Es war nur interessant, festzustellen, daß diese Hauptträger der menschlichen Ernährung nicht allein Gesundheit und Leben garantieren. Man hat, seitdem HOFMEISTER auf die Notwendigkeit von „akzessorischen Nährstoffen“ hingewiesen hatte, eine Fülle von Substanzen entdeckt, die zur Lebenserhaltung unentbehrlich sind. Wir brauchen nur das Wort „Vitamine“ zu nennen. Täglich werden noch neue Stoffe mit besonderer Wirksamkeit hinzugefügt. Wir sind noch lange nicht über all die Stoffe orientiert, die wirklich auf die Dauer unentbehrlich sind. Diese täglichen neuen Erkenntnisse sollten uns eigentlich bescheiden machen und verhindern, daß wir, so wie es die Laien tun, einzelne Nahrungsfaktoren überschätzen. Es ist überhaupt die Frage,

ob ein einzelner isolierter Stoff dem Organismus dienen kann. Ein ganz einfaches Beispiel soll das erläutern: Die mangelnde Verkalkung im Knochen kann bei Rachitis niemals durch Kalkzufuhr allein ausgeglichen werden. Es muß mindestens auch Phosphorsäure vorhanden sein oder gebildet werden können, und ohne das notwendige Vitamin ist der Knochen nicht in der Lage, phosphorsauren Kalk anzubauen. Wenn das schon bei einem einzigen Mineral der Fall ist, dann können wir uns vorstellen, daß in ähnlicher Weise auch die Stoffwechselforgänge der anderen Nährstoffe niemals isolierte chemische Prozesse sind, sondern in gegenseitiger Abhängigkeit und Wechselwirkung stehen. Den schönsten Beweis liefert uns der Diabetiker selbst durch die Bildung von Acetonkörpern, wenn sein intermediärer Stoffwechsel ohne das Eingreifen der Kohlehydrate abläuft.

Könnte ein Nährstoff andere ersetzen, käme es bei der Wärmeproduktion und bei der Entwicklung der Energie nur auf das Angebot von Calorien an, dann könnte man ohne weiteres Kohlehydrate gegen Eiweiß oder Fett und umgekehrt austauschen. BÜRGER hat völlig recht, wenn er in seinem ausgezeichneten Wiesbadener Referat meint, daß wir mit der *Forderung der freien Kost an dem Prinzip der isodynamen Vertretbarkeit der Nährstoffe rütteln*. Wir tun das aber nur gegenüber Übertreibungen insofern, als man die seinerzeit von RUBNER festgestellten Möglichkeiten gegenseitiger Vertretung der Nährstoffe bei der Therapie des Diabetes überwertet. Es wird gar zu leicht übersehen, daß bei RUBNERs Versuchen an gesunden Hunden der an Hungertagen aus der Fettverbrennung ermittelte Wärmeverlust durch Eiweiß bzw. Kohlehydrate ausgeglichen wurde. Die Tierversuche waren von kurzer Dauer (2 bis 3 Tage). Daß das bei Versuchspersonen in ähnlicher Weise möglich ist, haben amerikanische Forscher bewiesen, allerdings nie in solcher Ausschließlichkeit, wie sie vielfach von Diabetestherapeuten erwartet wird.

Es ist etwas Grundverschiedenes, ob ein völlig gesundes Wesen in einem kurzdauernden Versuch den einen Nährstoff für den anderen verwertet, oder ob man dem schwergeschädigten Diabetiker Wochen und Monate lang unzulängliche Mengen wichtiger Nährstoffe anbietet.

Die Kinderärzte wissen, daß bei einseitiger Mehlernährung nicht der Brennwert der Kohlehydrate genügt, um den Körper vor schweren Verlusten an Aufbaustoffen zu bewahren. Ohne daß Durchfall aufträte, bei scheinbar völligem Wohlbefinden verbraucht das Kind beim Mehlnährschaden Eiweiß, Fett, Lipoide, Vitamine und sogar Salze, weil diese nicht ersetzt werden. Sie werden also trotz Deckung des kalorischen Bedarfs durch Kohlehydrate im Stoffwechsel mit verbraucht.

Daß auch der völlige Mangel oder wenigstens eine hochgradige Einschränkung von Kohlehydraten schon bei nichtdiabetischen Säuglingen lebensgefährlich werden kann, das bewiesen die ersten Versuche nach der Empfehlung der Eiweißmilch, wobei zunächst, um das Prinzip der Eiweißanreicherung als Mittel gegen die Kohlehydratgärung zu unterstreichen, keine Kohlehydrate zur Eiweißmilch gegeben werden sollten. Schon nach ganz kurzer Zeit (1—3 Tage) wurden die Säuglinge apathisch, hinfällig und bekamen eine merkwürdig dunkle „mausegraue“ Haut. Sie starben, wenn man ihnen nicht schleunigst reichliche Mengen von Kohlehydraten gab. Es ist bezeichnend, daß bald darauf die Eiweißmilch mit 5% Nährzucker verabreicht werden sollte.

Der Körper kann weder von Kohlehydraten allein noch ohne Kohlehydrate existieren. Interessant ist, daß ebenso wie beim Diabetes, bei dem doch bald wegen der starken Glykosurie, bald wegen diätetischer Maßnahmen die Kohlehydrate fehlen, auch bei ausschließlicher Kohlehydraternährung (Mehlnährschäden der Säuglinge) schwerste Leberverfettungen vorkommen (GRALKA-REIMOLD bis zu 44%). Wir erwähnen dies, weil wir glauben, daß die üblichen Vorstellungen von dem Zustandekommen der Leberverfettung beim Diabetiker einer Korrektur bedürfen.

Der Diabetiker mobilisiert weit über das notwendige Maß hinaus seine Fettbestände. Wenn ein Schwerarbeiter seine Kohlehydrate verbrannt hat, so bekommt er doch keine Lipämie; er mobilisiert nur so viel Fett, als er wirklich braucht. Das legt die Vermutung nahe, daß das Fett beim Diabetiker nicht nur als Ersatz der Kohlehydrate mobilisiert wird, sondern daß es neben den Kohlehydraten bei dem Mangel an Insulin auch nicht mehr fixiert wird und deswegen den Körper überschwemmt. Die diabetische Fettleber bildet sich ja unter Insulingebrauch und richtiger Ernährung wieder zurück; ebenso bedeutet der Körperansatz bei der Insulinmastkur nicht reinen Glykogensondern auch erheblichen Fettansatz.

Mit den vorstehenden Ausführungen wollten wir darauf hinweisen, daß der Diabetiker sicher viel mehr verliert als nur Kohlehydrate, und daß bei dem Bestehen der Lipämie eine besondere Anreicherung der Fette in der Nahrung eigentlich schwer verständlich wird. Es ist schade, daß so viele Ärzte die Verluste des Zuckers überwerten und seinen Brennwert ersetzen wollen, aber das Unterangebot an sonstigen Nährstoffen garnicht sahen. Diese Erkenntnis setzt sich immer mehr durch. Die Versuche von ADLERSBERG und PORGES ließen bald nach Einführung des Insulins deutlich den Vorteil eines teilweisen Ersatzes von Nahrungsfett durch Kohlehydrat erkennen. So sehen wir den Hauptwert der sog. Kohlehydratkuren (Haferkur v. NOORDEN, Mehlfrüchtekur FALTA) darin, daß sie durch Gewährung der lange entbehrten Kohlehydrate dem Patienten eine Verbesserung des intermediären Stoffwechsels und damit eine gewisse Erholung gewähren.

Wenn man sich in der Literatur über die Behandlung Zuckerkranker umsieht, so ist man überrascht, mit wieviel Sorgfalt und Scharfsinn die Zusammensetzung der Ernährung im einzelnen Falle berechnet wird. Noch mehr überrascht, daß bei aller wissenschaftlichen Erkenntnis und scheinbar so genauer Berechnung alle Autoren zu verschiedenen Nahrungszusammensetzungen kommen. Erfreulicherweise wird immer mehr anerkannt, daß sogar der Zuckerkranke die Kohlehydrate braucht, und doch sind die Unterschiede in den einzelnen Kostformen, außerdem deren Variationen je nach dem Stadium der Krankheit so verschieden, daß man daraus allein erkennen kann, wie weit die meisten Autoren noch von einer Ideallösung entfernt sind. Es ist auch bezeichnend, wie viele Autoren einen Wechsel in der Nahrungszusammensetzung gutheißen, wie bestimmte große Nahrungsgruppen zu Nährstoffsystemen zusammengefaßt werden, daß aber trotzdem nach einiger Zeit ein Wechsel nötig wird. Ebenso ist es für den Kranken bedauerlich, daß er vielfach lange Monate eine für ihn wenig ansprechende Kost genießen muß, um sich dann unter dem Schutz von Insulin bei reichlichen Kohlehydraten von den Auswirkungen einer so schön berechneten Ernährungsart wieder erholen zu können. Glücklicherweise vollzieht sich allmählich ein Wandel.

Um auch dem qualitativen Nahrungsbedarf unter allen Umständen gerecht zu werden, wollen wir bei der „freien Kost“ dem Patienten die Möglichkeit der Zusammenstellung seines Speisezettels überlassen.

Man hat uns vielfach nahe gelegt, statt der „freien Kost“ die Kinder eine „Normalkost“ genießen zu lassen. Wir haben das ablehnen müssen aus der Befürchtung, daß sich dann über den Begriff der normalen Kost wieder Unstimmigkeiten ergeben könnten — zum Schaden der Patienten. Wäre die Normalkost wirklich so bedeutungsvoll, so müßten doch die Ärzte, die darin das Ideal der Ernährung sehen, diese selbst genießen. Sie lehnen aber — bewußt oder unbewußt — für sich solche Normierung ab! Die Normalkost ist ja auch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Beruf nicht einheitlich. HAMMARSTEN hat für verschiedene Berufe schon im Jahre 1904 eine sehr instruktive Tabelle zusammengestellt, aus der die großen Schwankungen der Gesamtmenge wie

Tabelle 3. Kostmaß verschiedener Menschen.
(Aus dem Lehrbuch der physiologischen Chemie von OLAF HAMMARSTEN von 1904, S. 671.)

	Elweiß	Fett	Hohle- hydrate	Calorien	
Soldat, im Frieden	119	40	529	2784	(PLAYFAIR)
„ leichter Dienst	117	35	447	2424	(HILDESHEIM)
„ im Felde	146	46	504	2852	(HILDESHEIM)
Arbeiter	130	40	550	2903	(MOLESCHOTT)
„ in Ruhe	137	72	352	2458	(PETTENKOFER u. VOIT)
Schreiner (40 Jahre)	131	68	494	2835	(FORSTER)
Junger Arzt	127	89	362	2602	(FORSTER)
„ „	134	102	292	2476	(FORSTER)
Arbeiter, Dienstmann (36 J.)	133	95	422	2902	(FORSTER)
Englischer Schmied	176	71	666	3780	(PLAYFAIR)
„ Preisfechter	288	88	93	2189	(PLAYFAIR)
Bayerischer Waldarbeiter	135	208	876	5589	(LIEBIG)
Arbeiter in Schlesien	80	16	552	2518	(MEINERT)
Näherinnen in London	54	29	292	1688	(PLAYFAIR)
Schwedische Arbeiter	134	79	485	3019	(HULTGREN u. LANDERGREN)
Studenten (Japan)	83	14	622	2779	(EIJKMAN)
Ladendiener (Japan)	55	6	394	1744	(TAWARA)

der einzelnen Nahrungsfaktoren zu ersehen sind. Wie soll man da für Kinder aus verschiedenem Milieu, bei verschiedenem Alter und Geschlecht eine Normalnahrung bestimmen, und wie soll man diese den täglich wechselnden Bedürfnissen anpassen! Man wende nicht ein, daß sich solche Berechnungen bei Kinderheimen oder Regimentern bewährt hätten; denn dort dienen diese Tabellen nur als ungefähre Anhalt zur Ermittlung von Durchschnittszahlen, während die genauen Zahlen des Bedarfs des einzelnen durch Ausgleich innerhalb der Gesamtration erfolgt.

Wir haben früher schon darauf hingewiesen, wie schwer es ist, eine wirkliche Normalkost zu berechnen, indem wir darauf aufmerksam machten, daß in einer größeren, völlig gesunden und auch hinsichtlich des Stoffwechsels völlig normalen Familie jedes Glied zwar aus derselben Suppenschüssel usw. gespeist wird und trotzdem nicht zwei von den Familienmitgliedern völlig dasselbe genießen. Der eine hält sich an die Suppe, der andere bevorzugt Fleisch, ein dritter Gemüse, ein vierter Kartoffeln und Soße, wieder jemand Süßspeise oder Kompott. Wenn

das schon in einer Familie trotz gleicher Erbanlage und Umweltbedingungen so ist, wie soll man dann einen wirklich passenden Diätzettel für Diabetiker schreiben? Sollte man nicht vielmehr aus diesen Beispielen des Alltags lernen und in der Verschiedenartigkeit der Nahrungsauswahl bei gleichem Angebot eine viel feinere Regulation erkennen, als wir sie je selber zu berechnen imstande wären? Schon die einfache Erinnerung daran, daß ein Mensch nach bestimmten Witterungseinflüssen oder sportlichen Leistungen, nach dem Aufenthalt in der Kälte oder in überhitzten Stuben eine immer andere Kost wählt, sollte uns vor der Übertreibung und vor Standardkost bewahren.

Die freie Kostwahl ist die einzige Möglichkeit, sich allen Ernährungsregimen, die den Patienten willkommen sind oder aus gewissen familiären Gewohnheiten zweckmäßig erscheinen, anzupassen. Man kann, wenn man nur die richtige Dosierung des Insulins vornimmt, einen sehr breiten Spielraum für die Zusammensetzung der Nahrung lassen. Man kann sogar weitgehend modernen Strömungen, die besonders rohe oder gekochte Pflanzenkost empfehlen (FANCONI), entsprechen.

Wir halten es daher auch für falsch, wenn viele Autoren wohl für wenige Tage diese freie Kost gewähren, dann aber starr an dem Durchschnitt der Nahrungsaufnahme mehrerer Tage festhalten, wie dies — wenn auch mit bestem Erfolge — z. B. von der EROKLENTZschen Klinik geschehen ist. Wir geben gerne zu, daß dabei eventuell Wochen und Monate lang ein ausgezeichnetes Befinden bei unveränderten Insulinmengen erreicht wird. Es wird auch innerhalb von Tagen gewiß manches wieder ausgeglichen, was an dem einen oder anderen Tage infolge äußerer Umstände zu viel oder zu wenig gegeben wurde. Die größere Freiheit bedeutet die raschere Anpassung an den augenblicklichen Bedarf, erfordert aber auch etwas mehr und sorgfältigere Überwachung. Außerdem muß man sich bei solchen Kurven genau so wie bei den früher auch an unserer Klinik geübten strengen Diätvorschriften immer die Frage vorlegen, ob denn der berechnete Caloriengehalt und die auf Grund von Tabellen ermittelten Nährstoffe auch tatsächlich der Wirklichkeit entsprechen.

Weil wir der Überzeugung waren, daß alle unsere Berechnungen niemals dem wahren Bedarf des Diabetikers genügen, und weil wir nicht in der Lage sind, genau zu ermitteln, was der Zucker Kranke an dem einen oder anderen Nährstoff verloren hat, so glaubten wir, in der Appetenz den sichersten Führer für die Nahrungszusammensetzung zu finden. Wenn man sich vergegenwärtigt, wie wechselnd der Appetit auf bestimmte Nährstoffe selbst bei solchen Leuten ist, die sich alles leisten können, dann wird einem klar, daß dem Menschen in seinem Appetit ein ausgezeichnete Wegweiser für die Nahrungsaufnahme gegeben ist. Der Mensch wählt ja nicht bloß dank seines Appetits bestimmte Stoffe, sondern er lehnt andere auch ab. So kann eine wunderbare Regulation und Gegenregulation rein instinktiv viel mehr leisten und vor allen Dingen viel schneller und sicherer die Entscheidung in der Nahrungsaufnahme treffen als irgendwelche wissenschaftlich gut fundierte Berechnung.

Durch die Herausstellung solch einer neuen Auffassung über die Zusammensetzung der Nahrung des Menschen soll den klassischen Untersuchungen von Physiologen und Diabetesforschern unter keinen Umständen der Wert abgesprochen werden. Wir verdanken ihnen fundamentale Einsichten auf dem Gebiete der Stoffwechselphysiologie und -pathologie. Sie haben auch in der

Zeit vor der Entdeckung des Insulins für die Erhaltung und Verlängerung des Lebens der Zuckerkranken enormes geleistet. Wenn wir aber jetzt dank dem Insulin in viel einfacherer Weise und außerdem in einer für den Patienten ungewein viel angenehmeren Form die Behandlung durchführen können, so sind wir dazu unseren Patienten gegenüber verpflichtet. Mit Freuden sehen wir auch, wie man überall dem wahren Bedürfnis der Diabetiker mehr entgegenkommt. Auf der ganzen Linie bis auf wenige Ausnahmen werden die Kohlehydrate nicht mehr als größte Gefahr gebrandmarkt. Die Einseitigkeit der reichlichen Fetternahrung ist in starkem Rückgang begriffen.

Widerlegung von Einwänden.

Der beste Beweis für die Güte oder Unzulänglichkeit eines therapeutischen Verfahrens kann niemals durch theoretische Begründungen sondern einzig und allein durch praktische Erfolge erbracht werden. Wir sehen in dem raschen Aufbau der zerstörten Körpersubstanz und der Ergänzung seiner Vorräte, in dem völligen Ausbleiben von Ödem, in dem Fehlen jeglicher Azidose und der langen Dauer des normalen Wachstums bei unbeschränktem Wohlbefinden diesen Beweis. Wenn wir trotzdem noch immer auf Gegnerschaft stoßen, so glauben wir, daß zum Teil eine gewisse Angst, entgegen althergebrachten Lehrmeinungen die Ernährung durchzuführen, daran schuld sein mag. Es gibt aber noch eine ganze Reihe von weiteren Gründen, auf die wir hier eingehen müssen: Von vielen Autoren wird die geringe Zuckerausscheidung, die wir zur Vermeidung von Hypoglykämien gerne dulden, als etwas Bedenkliches angesehen. Steht man aber auf dem alten Standpunkt, daß die Überschreitung der Toleranz, die sich ja in der Zuckerausscheidung dokumentiert, eine Schädigung des Inselapparates herbeiführt, so soll man nicht vergessen, daß man von jeher den Diabetes im Kindesalter in den Totaldiabetes übergehen sah. Was soll da eine Toleranzverschlechterung noch bedeuten? Auch in dieser Hinsicht beginnt ein Wandel der Meinungen. Während GRAFE noch im Jahre 1937 in Wiesbaden in temperamentvoller Weise die Duldung der leichten Glykosurie und dauernden Hyperglykämie als eine gewisse Laxheit verurteilt, drückt sich BÜRGER, der Hauptreferent, im Schlußwort doch weniger ablehnend aus. Auch BRENTANO steht auf ähnlichem Standpunkt wie wir, wenn er vor einer „besinnungslosen Furcht“ vor der Glykosurie warnt. FRICK, ERICH MÜLLER, BERTIL SÖDERLING teilen ganz unseren Standpunkt. FRICK, empfiehlt die eingestellten Kinder sogar mit einer kleinen „Zuckerspitze“ von 1—2% zu entlassen. ERICH MÜLLER bezeichnet die Glykosurie als Sicherheitsfaktor gegen die Hypoglykämie und betont, daß auch ein andauernd hoher Blutzucker nicht bedenklich sei, da die Praxis bewiesen habe, daß weder Körpergewebe noch Leber noch Nieren oder Gefäße dadurch geschädigt werden. BERTRAM nimmt eine mäßige Glykosurie von 10—20 g bei fehlender Ketonurie und mäßiger Hyperglykämie bis 200 mg-% gerne in Kauf.

Die Befürchtung, daß immer weitere Steigerungen von Insulin bei der freien Kost notwendig wären, ist längst widerlegt. Eine Tabelle (Tabelle 4) von OHL, die wir seinerzeit auf dem Wiesbadener Kongreß bekannt gaben, hat bewiesen, daß der Insulinbedarf trotz der freien Kost im Verlauf von Monaten bis Jahren zurückgehen kann. Zu genau denselben Resultaten kommt auch DEPISCH, wenn er bei schwerkranken Diabetikern von der Standardkost zur freieren Kost

übergeht. Auch er konnte unter Zulage von Kohlehydraten bei gleichzeitiger Fettverminderung Insulin abbauen (1935, Fall 15, 16, 17). Auch die aus unserer Klinik in der ersten Publikation mitgeteilte vergleichende Tabelle (Abb. 2), auf der der Insulinbedarf zu den verschiedenen Diätformen in Beziehung gesetzt wurde, ferner die ähnliche Veröffentlichung von BÜRGER beweisen, daß entgegen allen früheren Vermutungen bei gleicher Insulinmenge um so viel mehr Kohlehydrate vertragen werden, je freier die Kost des Patienten ist.

Um wiederum Mißverständnissen vorzubeugen, betonen wir, wie wir es immer getan haben, daß

wir ganz leichte Glykosurien, d. h. gelegentliche Ausscheidung von 5—10 g Zucker in 24 Stunden gerne in Kauf nehmen, daß wir aber trotzdem erheblichere Ausscheidungen gar nicht aufkommen lassen wollen, weil wir doch 3mal am Tage Gelegenheit zu einer Neueinstellung haben, wie später gezeigt wird.

Einen weiteren entscheidenden Vorteil der Behandlung mit freier Kost sehen wir darin, daß unsere Patienten nicht alle paar Monate oder Jahre neu eingestellt zu werden brauchen. Ganz abgesehen von der schweren seelischen Belastung, die mit einer immer wiederkehrenden zwangsläufigen Internierung in einer Anstalt verbunden ist, bedeutet solch eine Neueinstellungsperiode für Kinder Schulversäumnis bzw. Schädigung der Ausbildung und für die älteren

Tabelle 4. Insulinverminderung trotz freier Diät.

Alois F.	in 5 Jahren	von 24 auf 18 Einheiten
Erich G.	4 „ „	126 „ 84 „
Wilhelm G.	4 „ „	60 „ 50 „
Christa H.	4 „ „	40 „ 20 „
Dolli L.	4 „ „	76 „ 60 „
Erich M.	4 „ „	60 „ 32 „
Friedrich Fr.	3 „ „	54 „ 12 „
Hans G.	3 „ „	40 „ 10 „
Wolf B.	3 „ „	46 „ 38 „
Heinz L.	3 „ „	54 „ 46 „
Rudi H.	2 „ „	90 „ 58 „
Lydia P.	2 „ „	92 „ 60 „
Irene F.	2 „ „	34 „ 28 „
Georg G.	1 Jahr	44 „ 26 „
Hans Sch.	1 „ „	24 „ 16 „
Maria B.	1 „ „	82 „ 36 „

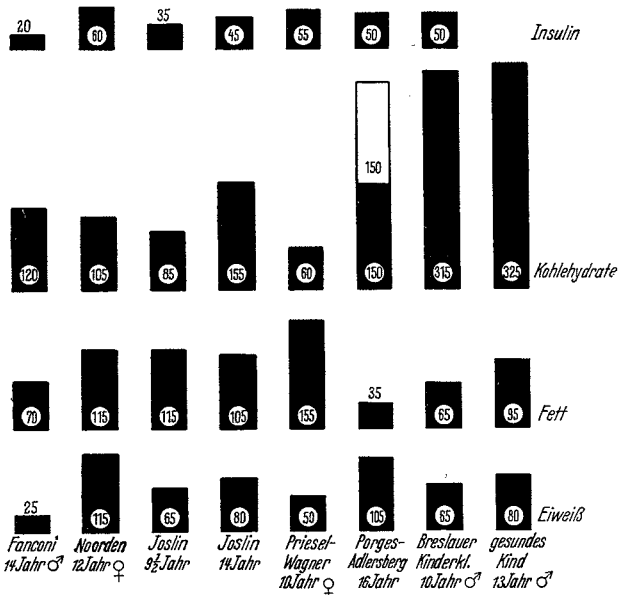


Abb. 2. (Erklärung im Text.)

Menschen nicht nur Ausfall im Erwerb, sondern sogar Mehrkosten. So schön die der freien Kost nachgebildete Einstellung der Patienten nach freier Kostwahl auf grammweise festgelegten Mengen von Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten bei

unveränderten Insulineinheiten, wie sie von ERCKLENTZ und seiner Schule mit großem Erfolge durchgeführt werden, auch sein mag, so werden sich im Gegensatz zum Erwachsenen diese einmal genau festgelegten Nahrungsmengen doch im Laufe der Zeit (zunehmendes Alter, vermehrte sportliche Betätigung, körperliche Arbeit u. dgl. neben den Bedarfsschwankungen, die auch beim Erwachsenen verschiedene Temperaturen usw. bedingen) als unzulänglich erweisen und eine Neueinstellung im Krankenhause notwendig machen.

Wenn man den Preis des Insulins als ein Gegenargument anführte, so können wir mit MELLINGHOF darauf hinweisen, daß die sehr viel kostbareren Nahrungsmittel, die benötigt werden, um die strenge Diät einigermaßen erträglich zu machen, und daß die reichlichen Fettmengen ein Mehrfaches von dem Insulinpreise ausmachen — ganz abgesehen von der bereits erwähnten Tatsache, daß bei freier Kost nicht mehr Insulin gebraucht wird als bei anderen Diätformen (s. Abb. 2 auf S. 179).

Für alle Diabetestherapeuten bildete in früherer Zeit das Auftreten von Infektionskrankheiten eine der größten Sorgen. In der Vorinsulinära genügte eine Angina, um trotz aller damals üblichen Maßnahmen den Tod herbeizuführen. Wie viel schrecklicher war das bei Kindern, die von Masern, Scharlach, Diphtherie, Windpocken, Parotitis, Anginen usw. dauernd bedroht sind! Wenn wir heute diese Krankheiten gar nicht mehr fürchten und wenn sie, wie weiter unten dargelegt wird, einzig und allein durch die 3mal am Tage erfolgende Neueinstellung des Insulins bei freier Kost — d. h. beim Infekt sehr oft bei gesüßten zuckerreichen Fruchtsäften — harmlos vorübergehen, so dürfte das doch wohl auch dafür sprechen, daß die freie Kost neben der dazu gehörigen Insulinbehandlung die beste Substitutionstherapie für die ausfallende Pankreasfunktion darstellt.

Bei unseren Patienten pflegt der Infekt ohne jede wesentliche Störung zu verlaufen, weil wir zunächst die unveränderten Insulinmengen weitergeben. Diese sind im Verhältnis zu der stark verminderten Nahrungsaufnahme relativ zu hoch, bedeuten also dank der selbsttätigen Reduktion der Nahrungsstoffe eine relative Steigerung der Insulinzufuhr. Es fällt uns niemals ein, solche Kinder zur Nahrungsaufnahme zu zwingen. Wir kontrollieren in gleicher Weise wie sonst 3mal am Tage den Zuckergehalt des Urins und variieren während des Infekts genau so, wie wir es sonst tun. Die Infekte haben bei uns ihre Gefahr verloren. Von manchen Seiten (z. B. PRIESEL-WAGNER) wird betont, daß die Art der Infekte belanglos, aber ihre Schwere entscheidend sei. Dies höchstens doch insofern, als bei schwereren länger dauernden Infekten länger höhere Insulingaben erforderlich sind. Das trifft selbst für die Tuberkulose zu. Bei schlechter Diabetesbehandlung machten sich jeweils die tuberkulösen Lungenerscheinungen geltend (IZZO und CASANEGRA); bei guter Behandlung sahen dagegen gleich uns NOBÉCOURT, DUCAS und SCHEINMANN denselben Verlauf wie bei gleichaltrigen, nichtdiabetischen Kindern und Jugendlichen.

Nicht weniger gefürchtet waren chirurgische Eingriffe. Besonders gab die Neigung der Diabetiker zu Furunkeln dazu häufig Anlaß. Heute sind Operationen für uns kein Gegenstand der Sorge mehr. Wir haben leider infolge von Unachtsamkeit der Patienten oder deren Angehörigen gelegentlich recht erhebliche Spritzabszesse erlebt. Sie sind alle ohne Gefährdung des Lebens nach Inzision und Tamponade zur glatten Ausheilung gekommen, ohne daß eine Stoffwechsel-

störung dabei bemerkbar geworden wäre. Damit stimmt überein, wenn MELCHIOR schreibt, daß chirurgische Eingriffe bei Diabetikern um so bessere Prognosen gäben, je näher man die Kost der von STOLTE angegebenen freien Diät angleiche. Wir sehen eben im Gegensatz zu vielen Diabetestherapeuten die Güte des Stoffwechsels in der normalen Leistungsfähigkeit des Organismus. Eine gesunde Abwehr von Infektionen bzw. deren Überwindung gehört mit zum Ziel der Behandlung.

Insulindosierung.

Eine besondere Besprechung erfordern die Operationen, bei denen sowohl die Narkose als auch das psychische Trauma und nicht zuletzt das Verbot der Nahrungsaufnahme oder auch die Erschwerung der Nahrungsaufnahme (Tonsillektomie) Störungen bedingen kann. Man hofft, daß das Kind entsprechend dem geäußerten Appetit so viel essen wird wie an gesunden Tagen und wird dann dadurch überrascht, daß es vielleicht nur ein Viertel oder ein Drittel der dargebotenen Nahrung aufnimmt. Der Erfolg müßte ein hypoglykämischer Anfall sein. Darum geben wir in solchen Fällen das Insulin nicht vor, sondern nach der Mahlzeit, und zwar in einem der Nahrung entsprechenden Bruchteil der sonst vorgesehenen vollen Dosis.

Wenn von einer Seite behauptet wurde, daß man doch nach Möglichkeit die Menschen nicht dauernd mit dem Arzneimittel Insulin behandeln solle, so genügt ja wohl der Hinweis, daß wir ein fehlendes Hormon ersetzen, aber kein Arzneimittel geben.

Schädigungen durch das Insulin sind selten geworden. In der ersten Zeit der Insulinverwendung sahen wir gelegentlich Hauterscheinungen, die an ein Serumexanthem erinnerten, und die wohl auf ein nicht genügend gereinigtes Präparat zurückgeführt werden mußten. Aber auch eine zweite unangenehme Folgeerscheinung der Insulinspritzen kommt heute viel seltener als früher zur Beobachtung, das ist der Lipoidschwund an den Injektionsstellen. Während wir in den ersten Jahren, als wir neben dem Insulin noch eine sehr fettreiche Nahrung gaben, oft dicke Wülste von Fett an den Beinen und in deren Mitte eine kraterartige Vertiefung infolge des Fettschwundes feststellten, beobachten wir solche Wirkungen des Insulins seit vielen Jahren nicht mehr, obwohl wir ständig darauf achten. Sollte das auch mit einer Änderung der Kost zusammenhängen? Sollte die alte Vermutung des einen von uns richtig sein, daß das Insulin nicht nur die Bindung und Verwertung der Kohlehydrate ermögliche, sondern darüber hinaus als speicherndes Ferment für andere Nahrungsstoffe, also auch für das Fett in Frage komme (Insulinmastkuren einerseits — Fettmobilisierung weit über das zum Ersatz der Kohlehydrate notwendige Maß hinaus bei Insulinmangel andererseits). Wir wollen aber darauf hinweisen, daß von anderer Seite andere Erklärungen für die „Lipodystrophien“ gegeben werden, wie Trauma, Konservierungszusätze zum Insulin, lipolytisches Ferment (BADER und VERO, DEPISCH, FISCHER, HIRSCH-KAUFMANN, GRAFE, KLOTZ, PRIESEL-WAGNER, REINWEIN, ROSENBERG und BERLINER, SCHLÜTER).

Die Behandlung des kindlichen Diabetes bei freier Kost muß grundsätzlich unter dem Schutze des Insulins erfolgen; d. h. nicht, daß jeder Patient bei freier Kost immer Insulin braucht; wohl aber, daß ihm jedesmal, wenn er es braucht, die nötige Menge zugeführt werde.

Das Ideal der Behandlung wäre es, wenn man ohne Spritzen auskäme. Von diesem Ziel scheinen wir noch weit entfernt zu sein. Daher kommt das dauernde Bestreben, möglichst mit einer Spritze am Tage auszukommen. Eine Fülle von Präparaten, die diesem Zwecke dienen sollen, kam in den letzten Jahren auf den Markt (Adrenalin-Insulin-Novo, Deposulin-Brunnengräber, Protamin-Insulin, Protamin-Zink-Insulin, Insulin-Durante, Depotinsulin-Bayer). Wir haben noch keinen unserer Patienten dazu zu überreden vermocht, sich auf diese neuen Präparate umstellen zu lassen, weil eine Neueinstellung in der Klinik damit verbunden werden müßte, welche ältere berufstätige Patienten aus Zeitmangel vermeiden möchten, und weil die Patienten fürchten, daß eine solche Zusammendrängung des Insulins auch eine Zusammendrängung der Kohlehydrate, d. h. das Aufgeben der freien Kost zur Folge haben müßte. Wir behalten diese Fragen im Auge, können aber jetzt noch nicht über eigene Erfahrungen berichten.

Das aber dürfte aus der Ablehnung unserer bisher mit freier Kost behandelten Patienten hervorgehen, daß sie sich so wohl fühlen, daß sie eine Änderung ihrer Ernährungsart ablehnen. Zugleich aber bedeutet diese Ablehnung, daß den Patienten die von uns empfohlene dreimalige Injektion am Tage durchaus nicht unsympathisch ist. Im Gegensatz zu den Äußerungen in der Literatur, wonach Kinder eine schreckliche Furcht vor den Spritzen haben müßten, sehen wir, daß unsere Patienten sogar die Schwestern bitten, ihnen eine Spritze zu geben, damit sie wieder essen können. Es kommt eben darauf an, mit der Verabfolgung der Spritze, um diese willkommen zu machen, die Erfüllung eines Wunsches zu verbinden und dann die Spritze so schmerzlos wie irgend möglich zu verabfolgen, d. h. unter leichtem Kneifen der Haut eine haarscharfe möglichst dünne Nadel einzustechen.

Es wurde bereits gesagt, daß wir grundsätzlich dreimal am Tage das Insulin geben. Es kommt aber vor, daß wir es nur zweimal, ja sogar einmal am Tage tun, wenn sich dies auf Grund der Untersuchungen als notwendig erweist. Im Gegensatz zu dem Vorgehen anderer Autoren ist bei der freien Diät durchaus nicht beabsichtigt, Insulin oder Injektionen zu sparen, sondern so viel und so oft zu spritzen, als es der einzelne Fall erfordert. Zu unserer Überraschung haben wir Mütter kennen gelernt, die sinngemäß sogar, wenn es nötig war, 4 Spritzen statt 3 in 24 Stunden verabfolgen. Je häufiger gespritzt wird, um so besser paßt sich das Verfahren dem Physiologischen an.

Dies alles muß vorausgeschickt werden, weil die freie Kost nur in engster Verbindung mit den *notwendigen* Insulingaben erlaubt werden soll. Und wenn zuvor die Forderung aufgestellt wurde, daß man sich dem Nahrungsbedarf und der wechselnden Nahrungsaufnahme fortlaufend anzupassen habe, so geschieht das durch eine dreimal am Tage erfolgende Untersuchung des unmittelbar vor der Injektion gelassenen Urines mittels der TROMMERSCHEN Probe.

Wir beginnen bei einem Kinde, das in noch leidlichem Allgemeinzustand ohne Zeichen des Präkomas oder Komas in die Behandlung kommt, grundsätzlich mit der Gewährung von freier Kost unter gleichzeitiger Verabreichung von Insulin.

Das Insulin dosieren wir nun nicht nach einem sog. Glykoseäquivalent, weil wir ein solches nicht anerkennen können. Während man früher auf 2 g Kohlehydrate eine Einheit Insulin rechnete, haben wir z. B. gesehen, daß ein und derselbe Patient, der nur 40 g Kohlehydrat neben reichlichem Fett und Eiweiß

erhielt, 160 Einheiten Insulin brauchte, um zuckerfrei zu bleiben, bei freier Kost aber 320 g Kohlehydrat bei 80 Einheiten Insulin vertrug (Abb. 3). Also bei demselben Patienten die 16fache Wirkung von Insulin. Was sollen da noch Berechnungen helfen!

Um einen allgemeinen Anhalt zu geben, empfehlen wir, von einer Insulinmenge auszugehen, die am Tage dreimal soviel Einheiten darstellt, als das Kind Lebensjahre zählt. Der 8jährige bekommt 3×8 , der 12jährige 3×12 , der 4jährige 3×4 Einheiten 20 Minuten vor den Hauptmahlzeiten subcutan. Erfahrungsgemäß genügt das bei dem nicht durch Koma bedrohten Patienten zur Verhütung einer raschen Komaentwicklung. Oftmals braucht der Patient aber doch mehr, selten weniger Insulin. Darum wird schon am folgenden Tage auf Grund der TROMMERSchen rein qualitativen Urinuntersuchung eine genauere Dosierung des Insulin vorgenommen: Reduziert der Urin stark, so legen wir 2 Einheiten zu, ist die Reduktionsprobe nur schwach oder fraglich positiv, dann bleiben wir bei der gleichen Insulinmenge, die der Patient zur gleichen Tageszeit tags zuvor erhielt; ist die Reduktionsprobe völlig negativ, dann vermindern wir das Insulin um 2 Einheiten.

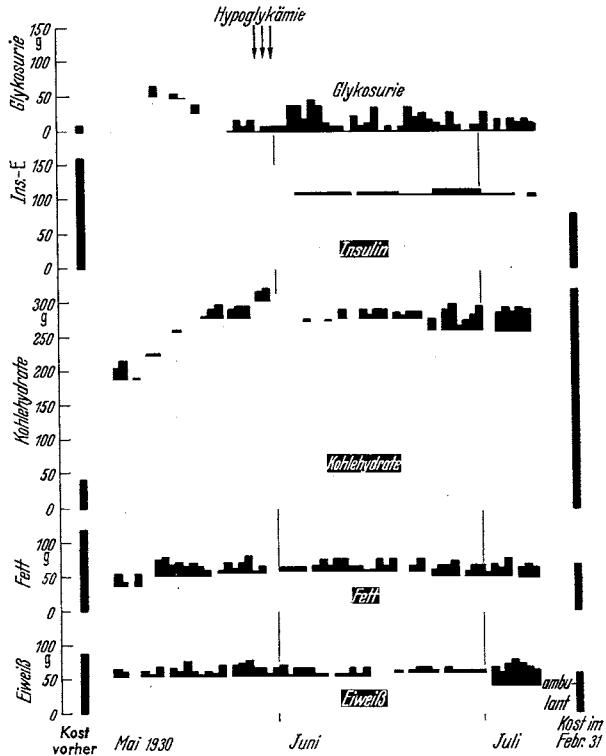


Abb. 3. (Erklärung im Text.)

Da diese Untersuchungen 3mal am Tage vorgenommen werden, so ändern sich sehr bald die Größen der Insulineinheiten, so daß schon nach wenigen Tagen fast immer bei den verschiedenen Mahlzeiten verschiedene Insulinmengen gegeben werden. Bei drohendem Koma nehmen wir von vornherein größere — die doppelte bis dreifache — Menge von Insulin unter strenger Beobachtung, ob nicht eventuell hypoglykämische Erscheinungen sich entwickeln. Sonst aber kommen wir bei der regelmäßigen Zulage um 2 Einheiten schon in einer Woche zu einer Steigerung bis zu 42 Einheiten Insulin! Das ist so viel, daß damit jede Komagefahr bei dem bisher nicht vom Koma bedrohten Kinde vermieden werden kann.

Es kann sich ereignen, daß wir bei der einen oder anderen Mahlzeit — so, wie oben bereits erwähnt — 0 Einheiten Insulin geben. Ergibt sich das von selbst, so ist uns das durchaus recht. Wir lehnen es aber ab, um diesen Zweck zu erreichen, bei einer früheren Mahlzeit mehr Insulin zu geben.

Diese *ständige dreimalige Neudosierung des Insulins* an jedem Tage ist das Wesentliche bei der Behandlung mit freier Kost. Es ist dies das einzige Verfahren, das jede gelegentliche Schwankung in der Nahrungsaufnahme auszugleichen vermag. Und wenn BÜRGER fürchtet, daß das Fortlassen der „Insulinprothese“ zu einer Gefahr werden könne, so ist das durchaus richtig. Das spricht aber nicht gegen das Verfahren als solches; sonst müßte man ja auch das Aufgeben strenger Diätvorschriften durch den Patienten gegen die Instruktion des Arztes als einen Mangel der Behandlung mit strenger Diät bezeichnen. Wir Ärzte fordern diese täglichen dreimaligen Urinuntersuchungen. Es ist aber interessant, zu hören, daß ein Teil der Patienten im Lauf der Jahre ein gewisses, von ihm nicht näher zu beschreibendes Allgemeinempfinden dafür bekommt, ob er die Insulindosis ändern muß. Dabei geht es solch einem Patienten — es sind dies die intelligenteren — auch ohne die chemische Untersuchung nach jahrelanger Übung gut. Interessant ist ferner, daß manche Eltern den Kindern ansehen, ob sie mehr oder weniger Insulin brauchen. Ein Landwirt erzählte, daß ein unmotiviertes Zupfen an den Lippen immer ein Zeichen dafür sei, daß der Junge zu viel Insulin bekäme, während er den Mangel an Insulin schon aus der größeren und helleren Urinportion entnehmen könnte. Es wäre wohl lohnend, auf solche feinen Dinge zu achten. Das Zupfen an den Lippen ist sicher ein Zeichen einer gewissen Austrocknung. Wir Ärzte haben es zu leicht, durch unsere chemische Analyse den Grad der Zuckerausscheidung festzustellen, sonst würden wir wohl schon von uns aus diese „laienhaften Beobachtungen“ üben.

Bei der freien Kost lassen wir die Patienten innerhalb des bei normalen Kindern gebräuchlichen Rahmens die Nahrungszusammensetzung bestimmen. Darüber müssen wir noch einige Punkte genauer ausführen: Die Berechnung der Nahrung erfolgt bei uns in der Klinik nachträglich mit genau derselben Exaktheit und unter Zugrundelegung derselben Nahrungsmitteltabellen, wie sie von jeher auch von den Therapeuten bei strenger Ernährung zur Zusammenstellung der Diät benutzt werden. Dabei stellt sich heraus, daß Kinder genau so wie normale Menschen dauernd kleine bis größere Schwankungen in der Nahrungsaufnahme zeigen. Das erkennt man ohne weiteres an jeder der mitgeteilten Kurven. Besonders interessant ist aber, daß die diabetischen Kinder nicht auf jede Kohlehydratvermehrung gleich mit einer vermehrten Zuckerausscheidung antworten. Das war schon im Beginn der Verwendung von freier Kost klar. Wir erlebten es besonders an Tagen, an welchen es Nudeln gab. Es mag dabei vielleicht eine gewisse Zurückdrängung des Fettes, vielleicht aber auch eine psychische Beeinflussung des Stoffwechsels im günstigen Sinne gewirkt haben.

Weiterhin beobachteten wir, daß man um so mehr Insulin gebraucht, je mehr Fett der Patient genießt. Ein klassisches Beispiel ist die Patientin, die wir oben anführten, um zu beweisen, daß es kein festes Glykoseäquivalent gibt (S. 183). Die bessere Wirkung des Insulins trat erst nach energischer Beschränkung des Fettes ein. Immer wieder können wir die Beobachtung machen, daß mit strenger Diät vorbehandelte Patienten schwerer auf freie Kost einzustellen sind als unbehandelte. Der Grund liegt offensichtlich in der besonderen Gewöhnung an das Fett. Die Fettmengen, die in vielen Kliniken den Erwachsenen wie den kindlichen Diabetikern gegeben werden, gehen ja auch weit über die normalen Zahlen, wie wir sie oben in der Tabelle von HAMMARSTEN angeführt haben, hinaus. Da wir das Fett nicht mehr als Ersatz für Kohlehydrate in

gesteigerter Menge geben müssen, sehen wir gar nicht ein, weswegen wir die Kinder erst an solche Nahrung gewöhnen sollen, die sie von Hause aus nicht kennen und deren Beschaffung der Familie oft Schwierigkeiten bereiten würde. Mit 50—75 g Fett erreichen wir schon die höchsten von HAMMERSTEN angeführten Fettmengen der Erwachsenen. Bei dem so oft als besonders günstig für die Diabetiker gerühmten knappen Kostmaß in der Notzeit des Krieges war die Reduktion des Fettes gewiß wichtiger als der Hunger allein.

Ebenso steht es mit der Eiweißmenge. Eiweiß ist teuer und wird in den meisten Familien durchaus nicht so reichlich gegessen, wie es in Krankenhäusern angeboten wird. Dies höhere Angebot ist natürlich dadurch begründet, daß Kranke unter reichlicherer Eiweißkost schneller aufgefüttert werden sollen. Aus dem gleichen Grunde ist es uns durchaus recht, wenn die Diabetiker im Durchschnitt nur 50—75 g Eiweiß am Tage genießen, nur bei stark heruntergekommenen Diabetikern legen wir etwas zu. Wenn wir Ödeme bekämpfen wollen, gehen wir mit der Eiweißmenge noch höher.

Einen besonderen Grund, die Fettmengen zu steigern, haben wir bisher nicht erlebt. Neigung zu Lipämie und Fettleber lassen dies ja, abgesehen von allen anderen bereits angeführten Gründen als unzumutbar erscheinen.

Wir wiederholen, daß wir bei unserer Kost keine Ödeme erleben. Die beiden einzigen Fälle sind ausführlich publiziert. Sie wurden im Gegensatz zu allen sonstigen Mitteilungen der Literatur nicht durch Entziehung von Kochsalz, sondern durch Eiweißzulage bei unbeschränkter Kochsalzzufuhr in wenigen Tagen überwunden (Abb. 4). Wohl der beste Beweis für die Richtigkeit der Therapie. Wie oft sieht man demgegenüber Ödeme bei den künstlich schlank erhaltenen Kranken (Hungerödeme)!

Sehr beachtenswert erscheint es uns, daß bei unserer Ernährungsart die Diabetiker freiwillig bald langsam, bald plötzlich die Nahrungsaufnahme, insbesondere oft schlagartig die Kohlehydrate beschränken (Abb. 5). Man hat dabei den Eindruck, als füllten die Kinder die zu Verlust gegangenen Vorräte

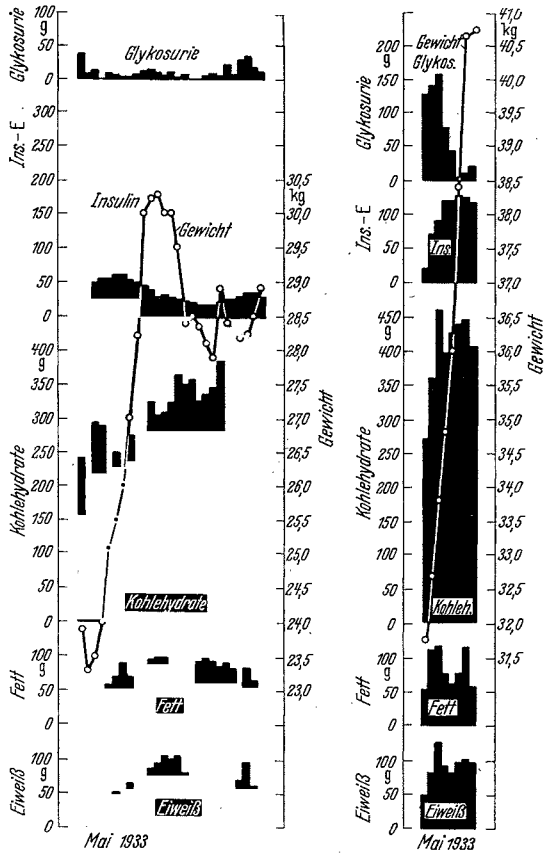


Abb. 4. (Erklärung im Text.)

wieder auf und vermindern, sobald der normale Zustand ihres Körpers erreicht ist, die Nahrungsaufnahme. Es ist geradezu auffallend, daß keiner unserer Diabetiker einen pathologischen Fettansatz aufwies. Gewiß spielt dabei die lebhafteste Körperbewegung bei Turnen und Sport, zu der die richtig ernährten Diabetiker fähig und aufgelegt sind, eine große Rolle. Und es ist interessant, daß die einzige Zuckerkrankte, bei der sich ein gewisser Fettansatz zu entwickeln

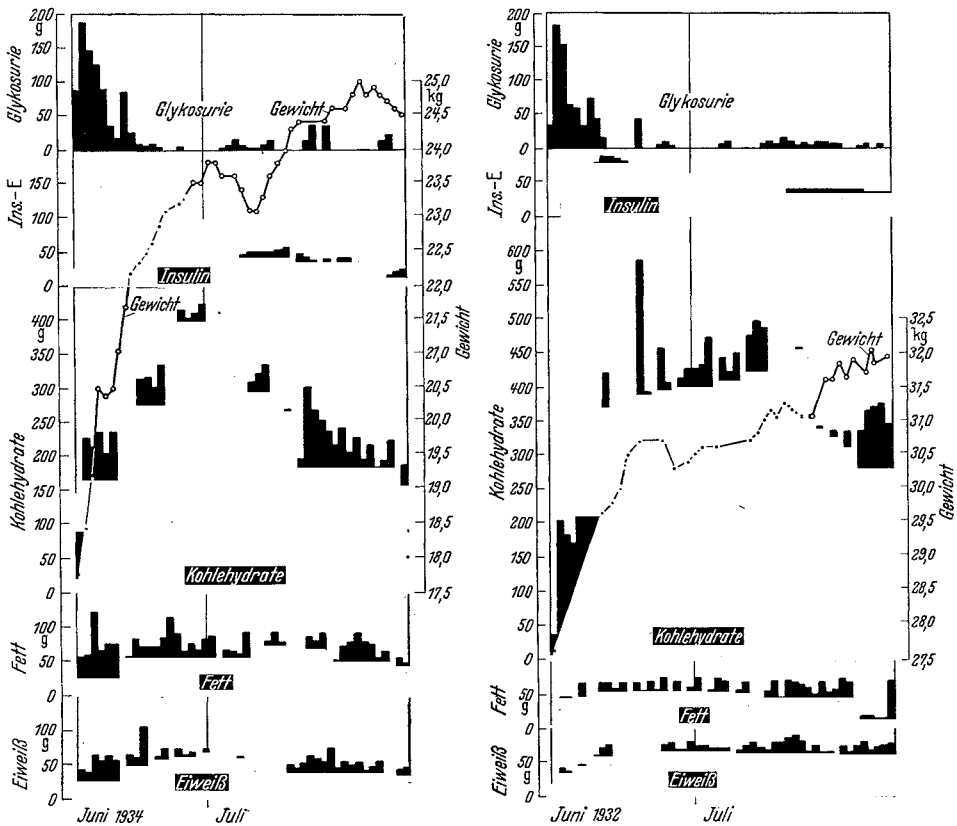


Abb. 5. (Erklärung im Text.)

begann, sich in der Vorbereitung auf das Abiturientenexamen befand und durch vorausgegangene anderweitige Behandlung zu einem ruhigen Leben mit vermindertem Stoffverbrauch erzogen war. Die vermehrte körperliche Arbeit fördert den Umsatz der Kohlehydrate. BÜRGER hat ganz recht, wenn er darauf aufmerksam macht, daß die dauernde Überschwemmung des Körpers mit größeren oder geringen Mengen von Acetonkörpern manche Kranke in einen „Zustand einer leichten Dauernarkose“ bringe, der sie allen körperlichen Leistungen abgeneigt mache. Auch darin, daß sehr oft die Überängstlichkeit des behandelnden Arztes, der den Kranken kaum aus dem Zimmer, vielfach nicht einmal aus seinem Bett herausgehen lasse, daran schuld sei, daß die „Öfen“ für die Kohlehydratverbrennung untauglich werden, weil die Muskeln ihrer

Benutzung entzogen sind. Die Folge der Untätigkeit ist Inaktivitätsatrophie der gesamten Körpermuskulatur. Er betont daher, daß man konsequenterweise dafür Sorge tragen müsse, dem Muskelschwund mit allen Mitteln zu begegnen.

KLEINSCHMIDT, HAMBURGER und SCHALL haben ebenfalls in verschiedenen Aufsätzen die Notwendigkeit genügender Körperbetätigung im Interesse der Toleranzsteigerung für diabetische Kinder empfohlen. Auch ein so erfahrener Diabeteskenner wie JOSLIN hebt hervor, daß wir „die Zuckerausscheidung und Zuckerausnutzung mit Diät, Insulin und Muskelarbeit steuern“.

So haben wir auch bei der oben genannten Patientin das reichliche Fettpolster in wenigen Wochen zum Schwinden gebracht, indem wir ihr reichliches Turnen verordneten neben einer Reduktion der Nahrungsaufnahme. Das würde man bei jedem anderen Fettleibigen ebenso machen, auch wenn er keinen Diabetes hätte. Für unsere Darstellung aber erscheint es wichtig, darauf hinzuweisen, daß solche Patienten, wenn sie sich vornehmen, weniger zu essen, vor der Mahlzeit, die gekürzt werden soll, die Insulineinheiten entsprechend kürzen, damit nicht nach der verminderten Mahlzeit die bisherige Insulindosis als relativ zu groß einen hypoglykämischen Shock hervorruft. Wir sagten dem jungen Mädchen, es solle nur $\frac{3}{4}$ der gewohnten Ration genießen und $\frac{3}{4}$ der üblichen Insulinmenge einspritzen, dazu tüchtig turnen, und erreichten so ohne jeden Zwischenfall in wenigen Wochen eine deutliche Abmagerung.

Im allgemeinen aber brauchen wir sonst die Kinder und Jugendlichen nicht zu Körperbewegung besonders zu ermuntern, in der Schule wie in der H.J. machen sie alles mit, ja, sie können sogar in auffallend großer Zahl die von einem H.J.-Führer geforderten Leistungen mühelos bewältigen.

Nach alledem sehen wir bei der Behandlung des Zuckerkranken weniger auf die Störung in der Ausnutzung eines Nahrungsfaktors als auf die Wiederherstellung des Gesamtorganismus. Wir behandeln nicht nur die Zuckerharnruhr, sondern den geschädigten Körper, so wie die Kinderärzte auch bei der Behandlung der Durchfälle nicht den Magendarmkanal, sondern den ernährungsgestörten Gesamtorganismus behandeln.

Bei der Behandlung diabetischer Kinder nach den bisher entwickelten Grundsätzen pflegen sich im allgemeinen keine unangenehmen Zwischenfälle zu ereignen. Diese ganz leichten Regeln der dreimaligen Urinuntersuchung mit nachfolgender Insulindosierung genügen für die Mehrzahl der Fälle. Es gibt — wenn auch sehr selten — aber Kinder, die eine kleine Änderung in der Insulindosierung verlangen. Das sind solche Kinder, die aus bisher wenig bekannten Gründen wohl in der spontanen Insulinproduktion erhebliche Schwankungen aufweisen. So kann es vorkommen, daß ein Kind morgens immer weniger Insulin braucht, vor dem Mittagessen aber jeden Tag eine stärkere Reduktion aufweist, so daß man sich veranlaßt sehen könnte, die Mittagsinsulindosis fortlaufend zu erhöhen. Dann aber kann bei solchen Kindern früher oder später nach dem Mittagbrot ein hypoglykämischer Anfall auftreten.

Überlegt man sich die Situation genauer, so wird man sagen: An der starken Reduktionsprobe vor Tisch war eine ungenügende Insulinmenge beim ersten Frühstück schuld; und an dem hypoglykämischen Anfall eine zu reichliche Dosierung der Mittagsinsulindosis. In solchen Fällen wird man dementsprechend handeln. Man steigert trotz negativen Ausfalls die erste Spritze und kann

gleichzeitig die Mittagsdosis verringern. Eigentlich wäre dieses Verfahren das logischere überhaupt. Aber für die Maße der Patienten genügt, wie wir uns in gut 10jähriger Praxis überzeugen konnten, die einfachere zuerst geschilderte Methode. Einzelheiten über das modifizierte Verfahren wurden vor kurzem von STOLTE im Archiv für Kinderheilkunde mitgeteilt.

Kommt ein diabetisches Kind zur *Entlassung*, was nach meist 2—4wöchiger Behandlung möglich ist, dann müssen wir dafür sorgen, daß die Umgebung des Kindes oder das Kind selbst über die Insulinbehandlung genauestens unterrichtet wird. Intelligente Kinder können von 10 Jahren aufwärts die TROMMERsche Probe und die Insulindosierung und Injektion ganz einwandfrei durchführen. Sonst aber müssen es die Eltern tun. Wir halten es für falsch, wenn die Krankenschwester des Ortes oder irgendein Arzt diese Injektionen vornehmen soll, weil das zu leicht bei deren Beschäftigung zu Unregelmäßigkeiten führen kann. Wir ermahnen Kinder wie Erwachsene, sich im Rahmen der in der Klinik von ihnen frei gewählten Kostmenge zu halten. Dabei wissen wir, daß zu Hause genau so gut wie in der Klinik gewisse Schwankungen vorkommen können, die aber belanglos sind. — Gleichzeitig erfolgt die Ermahnung, bei geringsten Unklarheiten, insbesondere bei hinzutretenden Infektionen, möglichst bald einen Arzt, im Notfall die Klinik anzurufen und grundsätzlich nicht ohne zwingenden Grund das Insulin fortzulassen. Dazu nötigt uns die Erfahrung, daß die Eltern gar zu gerne „erst die Krankheit vorübergehen lassen möchten, ehe sie wieder eine Spritze geben“. — Da andererseits infolge von seelischen Einflüssen oder bei Erbrechen der Mahlzeit ein Mißverhältnis zwischen injizierter Insulinmenge und aufgenommenen Kohlehydraten auftreten kann und deswegen die Möglichkeit einer Hypoglykämie gegeben ist, müssen wir die Umgebung des Kindes auch darauf aufmerksam machen, daß stets Zucker oder Bonbons zur Hand sein müssen, daß zweckmäßigerweise auch eine Packung Dextropur im Hause sein soll, um rasch bei schluckunfähigen Patienten einen Einlauf mit 10%iger Dextropurlösung machen zu können. Wir orientieren sogar den Lehrer in der Schule und freuen uns, stets großes Verständnis zu finden, wenn wir darum bitten, daß die Kinder während des Unterrichts, wenn ihnen flau wird, ein Stück Zucker essen dürfen.

Coma diabeticum.

Schwieriger wird die Behandlung, wenn der Patient im Zustand schwerer Schädigung, im sog. *Präkoma*, bereits mit vertiefter KUSSMAULScher Atmung und deutlichem Acetongeruch der Atemluft (neben den entsprechenden Harnbefunden) zur Behandlung kommt. Dann genügen die oben angegebenen Insulinmengen, die wir bei leichter Zuckerkranken in leidlichem Allgemeinzustand verwenden, nicht. Wir müssen sie verdoppeln, ja von vornherein verdreifachen. Wir müssen dann aber besonders streng auf den Urinbefund achten, um sofort zurückzugehen, wenn der Urin zuckerfrei geworden ist. In solchen Fällen genügen auch nicht Variationen um nur 2 Einheiten pro Spritze, auch da muß es ein Mehrfaches sein.

Das ausgesprochene *Koma* kann gewisse diagnostische Schwierigkeiten machen. Insbesondere scheint die brettharte Spannung der Bauchdecken und ein erheblicher Leibscherz häufig Ärzte zu täuschen und zu der fälschlichen Annahme einer Appendicitis, Peritonitis oder gar Nierensteinkolik Anlaß zu

geben (BÖGER und WENDT). Ebenso können Magenblutungen, wie sie von LENSTRUP und S. WOLFF beschrieben worden sind, die Diagnose erschweren. Auf Einzelheiten brauchen wir hier nicht einzugehen, weil sie gerade in diesen Ergebnissen von BERTRAM 1932 ausführlich dargestellt sind.

Der komatöse Diabetiker braucht überraschend große Mengen von Insulin. Es würde auch nicht genügen, wollte man ihm 3mal am Tage Insulin verabreichen. Nach einer Statistik von UMBER ist die Möglichkeit der Lebenserhaltung um so mehr in Frage gestellt, je später eine wirksame Komabehandlung einsetzt.

Das ist eine sehr ernste Mahnung für jeden Arzt, der erstmalig den Komatösen sieht. Er darf sich nicht damit begnügen, den Patienten, der vielleicht schon mehrere Stunden bewußtlos ist, einem Krankenhaus zu überweisen, er muß vielmehr sofort selbst Therapie treiben. Vom Eintreffen des Arztes in der Wohnung des Kranken bis zum Eintreffen des Kranken in der Klinik können auch bei modernen Verkehrseinrichtungen noch 2—4 Stunden verstreichen, die genügen, um den Tod zu besiegeln, denn schon nach höchstens 8 Stunden soll der Patient meist verloren sein. Nur BOYD konnte von 15 Fällen, die innerhalb der ersten 24 Stunden eingeliefert wurden, alle, von 12 bis zu 48 Stunden eingelieferten 10, von 17 bis zu 96 Stunden eingelieferten 9, von 9 jenseits von 96 Stunden eingelieferten Patienten nur 2 retten. Es kommt uns zweifelhaft vor, ob dies alles wirklich Fälle von echtem Koma waren, denn wir wissen aus eigener Erfahrung, wie schwer es ist, bei Kindern, die 12 Stunden bewußtlos sind, das Leben zu erhalten. LINDNER brauchte bei einer Patientin, die wegen des Fortlassens von Insulin bei Varicellen ins Koma gekommen war, 1230 Insulineinheiten in den drei ersten Tagen zur Überwindung des Komas, davon allein 710 am ersten Tage.

Die Schwierigkeit der Komabehandlung liegt darin, daß der Patient erfahrungsgemäß sehr viel Insulin braucht, aber auch bei Überdosierung des Insulins in das hypoglykämische Koma geraten kann. Es ist angenehm, wenn man in der Klinik fortlaufend Blutzuckeruntersuchungen während der Behandlung des Komatösen durchführen kann, weil diese einen gewissen Anhalt für die Dosierung des Insulins geben können. Sie sind aber nicht allein maßgebend. Sie können vor Überraschungen deswegen nicht schützen, weil nicht absolute Minimalwerte des Blutzuckers hypoglykämische Zustände auslösen, sondern genau so gut starke Schwankungen im Blutzucker. Darum geben wir grundsätzlich neben dem Insulin Traubenzucker (subcutan, intramuskulär oder auch intravenös in 8%iger Lösung). Wir wissen, daß das nicht alle Autoren tun. Wir sind auch überzeugt davon, daß, wie es in einer Kritik der LINDNERSchen Arbeit von PRIESEL moniert wurde, weniger Insulin zur Bekämpfung des Komas gebraucht würde, wenn wir keinen Traubenzucker gäben.

Weil aber der Zuckerkranke nicht am Zuckerverlust, auch nicht an der Hyperglykämie, sondern an der mangelhaften Verwertung des Traubenzuckers stirbt, müssen wir lieber etwas mehr Insulin geben und gleichzeitig Traubenzucker verwenden, um die Gefahr des Shocks zu verhüten. Man muß mit der Insulindosierung in solchen Fällen dreist sein; und man darf das um so mehr, wenn man es unter dem Schutze von Traubenzucker verabfolgt.

Insulin und Traubenzuckerlösungen vermögen aber in vielen Fällen den Komatösen nicht aus der Bewußtlosigkeit zu erwecken. Wer viel mit schwerkranken Säuglingen zu tun hat, der wird beim Anblick solcher Patienten wiederum

an die schweren Gewichtsverluste der intoxizierten Säuglinge erinnert. Daher geben wir schon seit 1926 neben Insulin, Wasser und Traubenzucker auch Kochsalz. Die Wirkung des Kochsalzes kann in solchen Fällen eine geradezu überraschende sein. Der erste Patient, den wir so behandelten, war in tiefem Koma eingeliefert. Schon 3 Stunden lang bemühte man sich um den Jungen mit intramuskulären und intravenösen Zucker- und Insulininjektionen. Ohne jeden Erfolg! Und als dann der Gedanke an den intoxizierten Säugling auftauchte, wurde der Junge durch Klopfen, Rütteln und Schütteln so weit gebracht, daß er eine Lösung mit 5 g Kochsalz schluckte. 5 Minuten später schlug der 10jährige Junge die Augen auf, blickte erstaunt um sich und begann die Umgebung zu fragen, wo bzw. weswegen er eingeliefert wäre. Von da an ging es mit dem Jungen rasch bergan. Seither haben wir bei der Komabehandlung immer Kochsalz, enteral und parenteral, verwandt. Unsere Beobachtungen decken sich also vollkommen mit denen von BLUM (KLINKE).

Seitdem wir diese Zusammenhänge kennen, machen wir es beim Präkoma wie beim erwachenden Komatösen so, daß wir neben den Insulininjektionen (die hier zum Zwecke der rascheren Resorption nicht subcutan, sondern intramuskulär oder intravenös gegeben werden) Tee, Kakao, Kaffee zu trinken geben, die mit $\frac{1}{2}$ RINGER-Lösung, $\frac{1}{2}$ Wasser und 20% Dextropur zubereitet werden. Weder der Salzgeschmack noch die hohe Zuckerkonzentration stört die Kinder. Wenn irgend möglich, erhalten sie alle 20 Minuten eine Tasse mit dem oben genannten Getränk.

Sobald die Patienten soweit sind, dauert es nicht lange, daß sie zu essen verlangen. Wieder in Erinnerung an die Säuglingspathologie pflegen wir am ersten Tage Getränke und Speisen zu verabfolgen, bei deren Zubereitung möglichst Buttermilch benutzt wird. Die Fettarmut, der Buttermilch, der säuerliche Geschmack und vor allem der Eiweißreichtum dieser Nahrung sowie der hohe, nahezu physiologische Salzgehalt fördern sehr den Wiederaufbau des Körpers. Schon 24 Stunden später geben wir gemischte Kost, bewilligen aber gerne den Schwerkranken auf ihren Wunsch noch die eine oder andere Buttermilchspeise. Dann erfolgt rasch bei zunehmender Appetenz die völlige Erholung.

Diese rasche Reparation unter dem reichlichen Angebot von Baumaterial ist ein Beweis dafür, daß auch beim Diabetes bei dem enormen Wasserverlust nicht bloß Wasser und Zucker, sondern auch eine entsprechende Menge von Salzen und schließlich von hochwertigem Zellmaterial verloren geht. Genau so wie bei der Insulinmastkur nicht bloß Glykogen, sondern Körpergewebe angesetzt wird, geschieht es auch bei der Therapie des Diabetes.

Man glaube nicht, daß nur in einer Klinik oder einem Sanatorium ein diabetisches Koma geheilt werden könne. Es ist zwar eine große Beruhigung, wenn man neben den großen Insulindosen fortlaufend halbstündlich bis stündlich Blutzuckerwerte bestimmen kann. Kann man den Kranken nicht rechtzeitig in eine Klinik bringen, so erinnere man sich daran, daß die Insulinwirkung dann eine ausreichende ist, wenn der Durst aufhört, die Acetonkörper aus der Atemluft und aus dem Urin verschwinden und der Patient bei aller Mattigkeit klar wird.

Wer nicht den Mut zur Behandlung des Komas ohne klinische Apparaturen besitzt, der soll wenigstens daran denken, daß das Hinausschieben der wirksamen Therapie auch die Ursache des Todes sein kann. Wer also einen Patienten mit beginnendem oder ausgeprägtem Koma in die Klinik schickt, gebe wenigstens

bis zur Abfahrt des Patienten reichliche Mengen Insulin und lasse keinen Komatösen mit weniger als 100 Einheiten auf die Bahn bringen. Zweckmäßig nimmt die Begleitperson neben Cardiazol oder Coramin auch ein salzhaltiges Getränk mit 20% Dextrapur mit.

Hypoglykämie.

Die *Hypoglykämie* ist, obwohl sie auch gelegentlich bei nicht mit Insulin behandelten Menschen vorkommt (z. B. E. SCHÄDRICH und PARADE: Paroxysmale Tachykardie), in ihrem eigentlichen Wesen erst seit der Verwendung des Insulins bekannt. Im Tierexperiment entstehen die Symptome der Hypoglykämie meist dann, wenn man einem gesunden Tier so viel Insulin einspritzt, daß der Blutzucker unter 0,045 g-% sinkt. Diese absolute Zahl ist nicht entscheidend, denn wir sehen, daß Kinder, die zuvor 800 mg-% Zucker hatten, beim plötzlichen Herabgehen auf 600, 500, 300 mg-% schon die Symptome der Hypoglykämie aufweisen können. Die Schwankung im Zuckergehalt des Blutes scheint wesentlicher zu sein als die absolute Zahl. Vermutlich spielen dabei wohl Diffusionsvorgänge eine Rolle mit. Daß dabei das Zentralnervensystem bevorzugt beteiligt ist, machen ZEGHAUSER und ERB wahrscheinlich, die einen Zusammenhang zwischen hypoglykämischen Erscheinungen und Liquorzucker nachwiesen.

Die Symptome der Hypoglykämie sind leider bei fast jedem Patienten andere: Einer gähnt, der andere fröstelt, einer zittert, wieder einer bekommt Schweißausbruch, Speichelfluß, Sehstörungen, eigentümliche Empfindungen in der Magengend, starren Blick und schließlich tonisch-klonische Zuckungen, ja typische epileptiforme Anfälle (BIX). Die bei Erwachsenen häufiger beobachteten Verwirrtheiten sind bei Kindern seltener, kommen aber auch vor. Eine besondere, gewiß recht seltene Form der Hypoglykämie schildert RÄIHÄ bei einem 13jährigen Mädchen, das nach dem Fortfall einer Mahlzeit, obwohl Insulin gegeben war, 2 Tage lang bei normalen vegetativen Funktionen bewußtlos blieb und so einem großhirnlosen Wesen glich. Auch hier bestand retrograde Amnesie wie bei REINWEIN nach Hypoglykämien. RÄIHÄ diskutiert die Möglichkeit einer Stoffwechselstörung in den Hirnzellen bei Kohlehydratmangel.

Selten rächt sich eine falsche Diagnose so sehr wie bei der Hypoglykämie. Die Verkennung der wahren Ursache der plötzlich auftretenden schweren Krankheitssymptome hat schon oft zur Verwendung größerer Insulinmengen geführt, den Zustand dadurch verschlimmert, ja den Tod herbeigeführt.

Es ist die Frage, wie man diese Zustände am besten verhütet. Wir selbst glauben nicht, daß dies durch eine noch so exakte Dosierung der Kohlehydrate in der Nahrung und des Insulins immer möglich sein dürfte. Es können gerade hierbei neben der Ablehnung einer Mahlzeit oder dem Erbrechen nach bereits verabfolgter Insulinspritze seelische Momente eine sehr große Rolle spielen. Ob dabei unter dem Einfluß der Psyche auf die Stammganglien die regulierenden endokrinen Drüsen mitwirken, ist unklar, das dürfte auch schwer zu klären sein. Wichtig ist aber, daß bei der freien Kost bei verständigen Patienten diese Zustände nicht aufzutreten brauchen, weil sie ja keinerlei Beschränkung zur Aufnahme des Antidotes, d. h. weiterer Kohlehydratmengen, kennen. Wie auch andere Ärzte lassen wir jeden Diabetiker stets Kohlehydrate bei sich tragen (Schokolade, Bonbons, Zucker).

Merkwürdig bleibt, wie wenig Kohlehydrate oft genügen, um schnell einen beginnenden hypoglykämischen Anfall abzubrechen. Bekommt man Patienten mit ausgeprägter Hypoglykämie zur Behandlung, dann darf man ihnen natürlich weder Zucker, noch Zuckerlösungen oral zuführen. Man muß vielmehr rektal 10%ige Dextropurlösung oder intravenös bzw. intramuskulär Traubenzuckerlösung spritzen.

Die Neigung zur Hypoglykämie ist von Fall zu Fall äußerst verschieden. Es gibt Patienten, die niemals bei freier Kost auch nur eine Andeutung davon verspürten, und die gar nicht verstehen, warum man ihnen für solche Fälle besondere Anweisung gibt. Es gibt aber andere Patienten, bei denen die Hypoglykämie sehr gerne wiederkehrt. Zum Teil war die Freude über die Heimkehr daran schuld; zum Teil aber dürften bisher nicht erklärliche Tagesschwankungen in der Hormonproduktion der verschiedenen an der Zuckerwertung beteiligten Organe mitspielen. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge dürfte gelegentlich beobachtete „Mißerfolge“ bei freier Diät wegen auftretender Hypoglykämie verhüten helfen.

Schluß.

Trotz des ursprünglich großen Widerstandes hat sich die freie Kost bei der Behandlung diabetischer Kinder immer mehr Anhänger erworben. Für sein großes Referat in Wiesbaden 1937 hatte BÜRGER eine Rundfrage an sämtliche deutsche Kinderkliniken gerichtet. Von 27 waren bereits 12 völlig für freie Kost. Weitere 12 Pädiater geben reichlich Kohlehydrate bei vermindertem Fett — auch diese sind nicht weit ab von dem, was wir oben ausgeführt haben. Wichtiger sind vielleicht die Ausführungen in der Literatur, weil sie mit Beispielen belegt sind. So die Zustimmungen von BADER, BOJLÉN, BRDLIK, FRICK, GRILL, LICHTENSTEIN, MOURIQUAND, NELSON und WARD, NOBÉCOURT, PISAROVICOVA, SCHEMMELE, SÖDERLING, SRNETZ, THOENES, VEGTER, VALENTA und TRUSEN, YAMAUTI, RÄIHÄ, RAU, LUNDBERG, ERICH MÜLLER, auch F. v. MÜLLER mit Beschränkung auf das Kindesalter. Wenn dem gegenüber ERNST MÜLLER auf Grund von Experimenten, die in wesentlichen Kohlehydratzulagen bei freier Kost bestanden, wobei die Kinder allmählich in der Toleranz verschlechtert wurden, das Verfahren ablehnen zu können glaubt, so muß genau so wie bei dem Versuche aus der BEUMERSchen Klinik bemängelt werden, daß erstens diese Kohlehydrate dem Kinde mehr oder weniger aufgenötigt wurden — sie wurden ja experimenti causa gegeben und nicht vom Kinde gefordert — und außerdem das fortfiel, was schon in der ersten Publikation über die freie Diät grundsätzlich gefordert wurde: Die mitgehende Behandlung. Wir sehen darin also kein Gegenargument. Es heißt ja auch nicht Behandlung „durch freie Kost“, sondern Behandlung „bei freier Kost“.

Die Resultate unserer Behandlung sind das völlige Gegenteil von dem, was WESKOTT bei der Behandlung mit strenger Kost beim Erwachsenen kurz vor Abschluß vorliegender Arbeit beklagt, daß die Zahl der Arbeitsfähigen von 137 auf 28 binnen 25 Monaten und auf 0 binnen 71 Monaten sinkt. Darum dürfte sich eine verständige Nachprüfung unseres Verfahrens sine ira et studio empfehlen. WESKOTT weiß nur von durchweg guten Erfolgen bei klinisch-stationärer Behandlung und schlechten bei der ambulanten Behandlung zu berichten. Er führt die schlechten Dauererfolge auf unsachgemäße Ernährung

neben leichteren Infekten, die immer wieder zu Toleranzverschlechterung führen, zurück. Und wenn er betont, daß die klinische Behandlung sich noch nicht genug auf die Erfordernisse des täglichen Lebens, auf Lebensgewohnheiten, Arbeitszeit und dadurch bedingte Einnahme der Mahlzeiten einstelle, so daß das beste stationäre diätetische Regime sofort durch den Alltag über den Haufen geworfen werde, so glauben wir, daß gerade demgegenüber die ungeheure Anpassungsfähigkeit der freien Kost mit der Erziehung des Patienten, sich den Erfordernissen des Lebens dauernd neu anzupassen, alle Schwierigkeiten überwinden würde.

Wer sinngemäß ohne Übertreibungen nach der einen oder anderen Richtung die freie Kost seinen zuckerkranken Patienten gewährt, wird gleich den vorgenannten Autoren sich von der Richtigkeit des Vorgehens überzeugen können. Die Lebensfreude, die Schaffenskraft, die leichte Überwindung von Infektionskrankheiten, das Fortfallen jeglicher Azidose und vor allem neben dem ungestörten seelischen Gleichgewicht das ungestörte körperliche Gedeihen lassen den richtig behandelten kindlichen Diabetiker ebenso vollwertig erscheinen wie das gesunde Kind.

V. Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie¹.

Von

ERWIN BECHER-Frankfurt a. M.

Inhalt.		Seite
Literatur		195
Einleitung		200
Einteilungsschema: Urämie.		204
A. Akute Pseudourämie		204
1. Symptomatologie		204
a) Leichte Form		204
b) Schwere-Form-(der akut pseudourämische Krampfanfall und seine Äquivalente, Prognose, Kombination mit echter Urämie)		206
2. Pathogenese der akuten Pseudourämie		211
a) Hirnschwellung		211
b) Blutdrucksteigerung		215
3. Therapie der akuten Pseudourämie		217
a) Prophylaktische Therapie, Behandlung der leichten Form		217
b) Behandlung der schweren Form (Aderlaß, Lumbalpunktion, Stroganoff- behandlung)		217
c) Therapie mit Infusionen von Salzlösungen		219
B. Chronische Pseudourämie		220
1. Symptomatologie der chronischen Pseudourämie		220
a) Vorkommen		220
b) Allgemeinsymptome		221
c) Transitorische Ausfallserscheinungen		222
d) Störungen der Atmung		223
e) Psychische Veränderungen		224
f) Verlauf, Kombination mit anderen Formen der Urämie		225
2. Pathogenese der chronischen Pseudourämie		226
a) Lokale Angiospasmen im Gehirn bei chronischem Hochdruck Gehirnarteriosklerose		226 227
b) Insuffizienz des Hypertonerherzens		228
3. Therapie der chronischen Pseudourämie.		233
Kochsalzfreie Diät S. 234. — Behandlung der Herzinsuffizienz S. 235. — Be- handlung mit gefäßerweiternden und sedativ wirkenden Mitteln S. 235.		
C. Echte Urämie		236
1. Symptomatologie der echten Urämie		236
a) Vorkommen, akute und chronische Form		236
b) Allgemeinsymptome, Hautveränderungen		237
c) Psychische und nervöse Veränderungen		238
d) Retinitis angiospastica, Myodegeneratio angiospastica, Perikarditis		241

¹ Aus der Medizinischen Klinik Frankfurt a. M. (Direktor: Professor VOLHARD).

	Seite
e) Tiefe Atmung	242
f) Magen-Darmsymptome	242
g) Chemische Blutveränderungen	244
h) Verschiedene Formen der echten Urämie	245
2. Pathogenese der echten Urämie	246
a) Bedeutung der Darmfäulnisprodukte	248
b) Bedeutung der intermediären Eiweißabbauprodukte	251
c) Urämische Azidose	252
d) Bedeutung der anorganischen Substanzen	253
e) Verschiedene Formen der echten Urämie	256
3. Therapie der echten Urämie	257
a) Behandlung der akuten Form der echten Urämie (Anurie)	257
b) Chronische Form der echten Urämie, Nierensiechtum	262

Literatur¹.

- ALTMANN: Über Urämie bei Scharlachnephritis. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2252.
- AMBARD et SCHMID: Die Rolle der Acidose bei der Pathogenese der urämischen Symptome. *Presse méd.* **1928**, 321.
- et STAHL: Bemerkungen über die Chlorurämie bei der Krampfurämie. *Arch. Mal. Reins* **6**, 551 (1932).
- ANDREWS: Experimentelle Urämie. *Arch. int. Med.* **40**, 548 (1927).
- D'ARBELA: Das Ammoniak bei der Krankheitsentstehung der Urämie. *Riv. Clin. med.* **34**, 458 (1933).
- AUGUSTE: Gehalt des Duodenalsaftes an Chlorverbindungen und stickstoffhaltigen Substanzen bei Urämikern. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **10**, 386 (1928).
- BASERGA: Über die Blutveränderungen bei Urämie; experimentelle Untersuchungen. *Giorn. Clin. med.* **14**, 1453 (1933).
- BAU: Eklaamtische Urämie bei Periarteriitis nodosa. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1158.
- BAUER: Urämie als Komplikation innerer Krankheiten. *Wien. med. Wschr.* **1932 II**, 1286.
- BECHER: Studien über Urämie und eine neue Einteilung derselben. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 516.
- Die Pathogenese der Urämie. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 961.
- Vorkommen und Ursachen der Anämie bei Nierenkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 1657.
- Untersuchungen über das Zustandekommen der gelblichen Hautfärbung bei Niereninsuffizienz. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 1922.
- Die Beeinflussung der Ausscheidung harnfähiger Substanzen, insbesondere aromatischer Körper durch Änderung der Harnmenge. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **43**, 173 (1931).
- Die Harnfarbe bei diffusen, hämatogenen Nierenerkrankungen. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 157.
- Zur Frage der intestinalen Autointoxikation. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 1057.
- Der Magnesiumgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen, insbesondere bei Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 202.
- Das Verhalten des freien Indols im Organismus. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **45**, 405 (1933).
- Veränderungen im Elektrokardiogramm bei Niereninsuffizienz und über Urämie bei Herzinsuffizienz. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 554.
- Therapie der Urämie. *Ther. Gegenw.* **1935**.
- ENGER u. HERRMANN: Die ätherlöslichen Säuren des Blutes bei der urämischen Acidose. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 891.
- u. FÜSSGÄNGER: Über die Bedeutung der Darmgiftausscheidung durch Allisatin. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 2139.

¹ Die Literaturzusammenfassung bringt die nach dem Erscheinen des VOLHARDSchen Buches „Nierenerkrankungen“ im Handbuch der inneren Medizin von BERGMANN und STAEBELIN, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931, neu hinzugekommenen Arbeiten.

- BECHER, HAMANN u. DOENECKE: Über das Vorkommen von Rhodanwasserstoffsäure im Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen, besonders bei Niereninsuffizienz, und über eine Rhodanwasserstoff zerstörende Kraft im Blut. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 1.
- HARTNER u. HERRMANN: Beziehungen zwischen Blutdruck und Blutrhodanwert. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **48**, 279 (1936).
- u. HERRMANN: Der freie und gebundene Aminostickstoff im entweißten Blut und Gewebe unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *3. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 1 (1932).
- u. HÜLSE: Die Nierensekretion. *Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie*, 2. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1937.
- u. TÖNGES: Myodegeneratio angiospastica beim blassen Hochdruck. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **46**, 236 (1934).
- BENNETT: Das Problem der Urämie. *Lancet* **1928**, Bd. 214, 535.
- BERBLINGER: Die Menge der basophilen Epithelien in der Adenohypophyse des Menschen bei chronischer Glomerulonephritis, entzündlicher Schrumpfniere, bei den Nephrosklerosen und bei Urämie. *Virchows Arch.* **275**, 230 (1930).
- BLUM VAN COULAERT et GRABAR: Symptome von Chlorverarmung bei einem Fall von Urämie, der salzfrei behandelt wurde. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **45**, 251 (1929).
- et GRABAR: Gehalt der Organe an Natrium und Chlor bei Urämie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 717 (1929).
- BODECHTEL: Hirnveränderungen bei den verschiedenen Formen der Urämie unter Berücksichtigung ihrer Pathogenese. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 541 (1933).
- BORDLEY: Über Reaktionen, welche der Bluttransfusion folgen und mit Harnverhaltung und Urämie einhergehen. *Arch. int. Med.* **47**, 288 (1931).
- BORST: Urämie durch Mangel an Kochsalz. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1931**, 1296. — *Z. klin. Med.* **117**, 55 (1931).
- BOWMAN and WOLPAW: Völlige Wiederherstellung einer schweren Urämie. *Ann. int. Med.* **11**, 209 (1937).
- BRADFORD: Einige Beobachtungen über Urämie. *Guy's Hosp. Rep.* **77**, 354 (1927).
- BUSCHKE: Urämie bei BENCE-JONESScher Albuminurie. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 408.
- BUSS: Gibt es urämische Reizungen der Glomeruli? *Beitr. path. Anat.* **78**, 231 (1927).
- CALDERONE: Die intravenöse Anwendung von Magnesiumsulfat bei der Behandlung der Urämie und der Hypertonie. *Arch. Farmacol. sper.* **61**, 66 (1936).
- CANNAVO: Über das Verhalten einiger biochemischer Bestandteile des Blutes und des Liquors bei eklamptischer Urämie. *Biochimica e Ter. sper.* **17**, 478 (1930).
- CHABROL, CHARONNAT et COTTET: Die Gallensekretion bei experimenteller Urämie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 464 (1933).
- — — Experimentelle Blutuntersuchungen über die Harnstoff- und Chlorausscheidung durch die Leber bei der Urämie. *Presse méd.* **1934**, 412.
- CHAHOVITCH et VICHNJITCH: Energiestoffwechsel im Verlauf der experimentellen Urämie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1111 (1927).
- CHAILLEY et PEYRE: Die gesamten Eiweißstoffe und der Harnstoff im Serum. *Progrès méd.* **1929**, 549.
- CRISTOL: Die Pathogenese der Urämie vom physiopathologisch-chemischen Standpunkte. Gegenwärtiger Stand unserer Kenntnisse über die Physiopathologie der Urämie erzeugenden Nephritiden. *Arch. Soc. Sci. méd. et biol. Montpellier* **9**, 126 (1928).
- CRISTOMANOS: Über Schwefel- und Glutathiongehalt des Blutes und der Gewebe bei experimenteller Urämie. *Z. exper. Med.* **94**, 504 (1934).
- CIONINI et HERLITZKA: Echte Urämie mit normalstarker Xanthoproteinreaktion im Blutserum. *Méd. contemp. (Torino)* **3**, 40 (1937).
- COURTOIS: Urämien auf nervöser Grundlage. *Presse méd.* **1934**, 1155.
- CSAPO u. KERPEL-FRONIUS: Zur Frage der urämischen Acidose und Toxikose. *Z. exper. Med.* **83**, 609 (1932). — *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 1173.
- — — Über die Acidosefrage bei der Urämie. Antwort auf die Bemerkung von DE RAADT. *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 278.
- — — Über die Urämiefrage. *Z. exper. Med.* **92**, 603 (1934).
- DOENECKE: Blutplättchenverhalten bei Urämie. *Z. inn. Med.* **1932**, 580.

- DULIÈRE: Beobachtungen über das urämische Blut. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 418 (1931).
- EARLAM and BOLLIGER: Experimentelle Hyperindikanämie und ihre Beziehung zur Urämie. Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **8**, 209 (1931).
- ENGERTH u. WINKLER: Über das Auftreten von Automatosen bei Urämie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **132**, 102 (1933).
- ERCKLENTZ: Bemerkungen zu einem Fall von „Hypochlorämischer Urämie“. Klin. Wschr. **1933 II**, 1058.
- Bemerkungen zu einem Fall von „Hypochlorämischer Urämie“. Erwiderung. Klin. Wschr. **1933 II**, 1572.
- ERNST: Die therapeutische Anwendung anisotonischer Lösungen bei Harnvergiftung. Dtsch. Z. Chir. **228**, 410 (1930).
- ESSER: Gibt es symptomatische Psychosen bei Urämie. Arch. f. Psychiatr. **106**, 698 (1937).
- FARKAS: Wasser-Salz-Therapie der Urämie. Orvosképzés **24**, 579 (1934).
- Klinisches und Experimentelles zur Salz-Wassertherapie der chronischen Urämie. Z. klin. Med. **126**, 373 (1934).
- FEUILLÉ: Nephritiden, Nephrosen und Urämie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, 1675 (1928).
- FLOBA, DE: Die funktionelle Tätigkeit der Leber bei experimenteller Urämie. Fisiol. e Med. **3**, 445 (1932).
- Die Leberfunktion bei chronischer Nephritis und Urämie. Riforma med. **1935**, 1067.
- Neue therapeutische Versuche bei Urämie. Riforma med. **1937**, 1231.
- FODOR: Anwendung des Insulins bei chronischer Urämie. Therapia (Budapest) **4**, 264 (1927).
- FULLERTON, LYALL and DAVIDSON: Die Behandlung diabetischer Urämie mit hypertonschen Zuckerlösungen. Lancet **1932 I**, 558.
- GASPARINI: Verhalten einiger immunitären Eigenschaften bei experimenteller Urämie. Fol. med. (Napoli) **19**, 178, 221 (1933).
- GIORGI, DE: Weitere Beobachtungen über die Anämie bei Urämie. Riv. Clin. méd. **35**, 902 (1934).
- GOTTSEGEN: Das weiße Blutbild bei Urämie. Klin. Wschr. **1937 I**, 275.
- GOUNELLE: Muskuläre Urämie. Ann. Méd. **28**, 126 (1930).
- GUALDI: Hämorrhagische Syndrome und anämische Zustände bei chronischer Retentionsurämie. Policlinico, sez. med. **42**, 136 (1935).
- HAAM and FINE: Wirkung peritonealer Spülung bei akuter Urämie. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 396 (1932).
- HAKEN: Über die Giftigkeit des Urämikerblutes, geprüft an der Beeinflussung des Wachstums der *Lupinus albus*-Keimlinge. Zbl. inn. Med. **1934**, 194.
- HARTWICH: Der Blutdruck bei experimenteller Urämie und partieller Nierenausscheidung. Z. exper. Med. **69**, 462 (1930).
- u. BISSINGER: Die Alkalireserve bei experimenteller Urämie. Z. exper. Med. **70**, 527 (1930).
- u. HESSEL: Beitrag zur Frage der nephrogenen Toxine. Klin. Wschr. **1927 II**, 1650.
- — Kalium, Calcium und Kochsalzspiegel bei den verschiedenen Formen der experimentell erzeugten Urämie. Klin. Wschr. **1928 I**, 67.
- — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Harnvergiftung. Z. exper. Med. **59**, 633 (1928).
- HECHST: Über Gehirnbefunde bei urämischen Zuständen. Z. Neur. **139**, 544 (1932).
- HERBORG: Ein Fall von „Urämie“ (behandelt mit Kochsalz) bei einem Patienten mit Hämaturie. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1935**, 13.
- HESS: Über die visceralen Erscheinungen bei der Urämie. Wien. med. Wschr. **1930 I**, 625.
- HOFF: Über hypochlorämische Urämie. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1869.
- HORTON and EMMETT: Atypische Syndrome bei Urämie. Lipoiddystrophie an den unteren Extremitäten. Med. Clin. N. Amer. **1932**, 1505.
- ICHIMI: Über die Verteilung von Gesamt-Rest- und Harnstoffstickstoff und Chloriden auf rote Blutkörperchen und Plasma bei Anämien, Chlorose, Leukämien, Urämien, Cholämien und Glykämien. Tohoku J. exper. Med. **13**, 276 (1929).
- IRSIGLER: Urämie nach Bluttransfusion. Zbl. Chir. **1931**, 1682.
- JENEY: Kann das Bauchfell bei Urämie die Rolle eines natürlichen Dialysators übernehmen. Z. klin. Med. **1932**, 294.

- JERVELL: Blutung in den Sinusknoten. Adams-Stokesscher Anfall. Norsk. Mag. Laegevidensk. **1932**, 1327.
- KATSCH: Zur „chloropriven“ Urämie bzw. Azotämie und deren Behandlung. Bemerkung zu der Arbeit von Dr. ROECK in Jg. 1933, S. 434 d. Wschr. Klin. Wschr. **1933 I**, 989.
- KERPPEL-FRONIUS u. LEÖVEY: Verlauf und Dauer der experimentellen Urämie und Salzgehalt der Hirnrinde. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **144**, 372 (1929).
- KETTNER: Über die fibrinoide Umwandlung der Darmarterien bei Urämie. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1938.
- KIRKETERP: Ein Fall von gastrischer Urämie und Tetanie. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1936**, 1020.
- KLEEBERG u. SCHLAPP: Über die Auffindung von urämieerzeugenden Stoffen. Hoppe-Seylers Z. **188**, 81 (1930).
- KLEIN u. NONNENBRUCH: Ödem mit Anurie und Tod an Urämie ohne Nephritis. Med. Klin. **1929 II**, 1583.
- KORTH, LÜDECKE u. MARX: Über einen Fall von Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems mit Myxödem, Hypoglykämie und Urämie. Virchows Arch. **300**, 141 (1937).
- LAMBRET: Über die Injektionen von hypertonen Kochsalzlösungen beim Darmverschluss und bei der postoperativen Urämie. Bull. Soc. nat. Chir. Paris **56**, 305 (1930).
- LANDSBERG u. SYENKIER: Beitrag zur experimentellen Urämie. Z. Urol. **24**, 95 (1930).
- LANDSIEDI: Hemitetanie bei der Urämie. Med. Klin. **1934 II**, 1659.
- LEÖVEY u. KERPPEL-FRONIUS: Über die Störung der Osmoregulation bei der experimentellen Urämie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **159**, 236 (1931).
- LICHTWITZ: Die Praxis der Nierenkrankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934.
- LOISELEUR et HOSIOSKY: Physikalische und chemische Blutveränderungen während künstlicher Urämie und Hyperglykämie. C. r. Soc. Biol., Paris **116**, 713 (1934).
- MACH, MACH u. SCIELOUNOFF: Chloroziehung und Urämie. Die Chlorarmut bei punktierten Asciteskranken. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 278.
- MACHOLD: Die Schwefelsäurereaktion im entweißten Serum der Urämie. Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 447.
- MACKAY, EATON and LOCKARD MACKAY: Vergrößerung der Nebennierenrinde bei experimenteller Urämie. J. of exper. Med. **46**, 429 (1927).
- MARCOLONGO: Die Reaktion von THEIS und BENEDICT zur Bestimmung der Phenolkörper des Blutes beim klinischen Studium der Niereninsuffizienz und Urämie. Giorn. Clin. med. **16**, 1231 (1935).
- Veränderungen der Phenole (flüchtige, nichtflüchtige und ätherlösliche) des Blutes bei Urämie und ihre Beziehung zu den klinischen Symptomen. Riv. Pat. sper., N. s. **1937**, 450.
- MARINO: Der Fettgehalt des Blutes im urämischen Zustand. Arch. Farmacol. sper. **59**, 245 (1935).
- MASON and RAY EVERS: Untersuchungen über die proteolytische Aktivität des Serums von Hunden mit experimenteller Urämie. J. of biol. Chem. **119**, 735 (1937).
- RESNIK jr., MINOT, RAINEZ, PILCHER and HARRISON: Die experimentelle Urämie und ihre Entstehung. Arch. int. Med. **60**, 312 (1937).
- MASSIONE: Das Blut bei Urämie. Giorn. Clin. med. **13**, 1417 (1932).
- MELLINGHOFF: Über Urämie bei Kochsalzmangel. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1127.
- MERKLEN et GOUNELLE: Chemische Zusammensetzung des Harnstoffs und urämisches Syndrom. Giftigkeit des Harnstoffs. Presse méd. **1932**, 1053.
- MEYER: „Urämie“ infolge langdauernden Erbrechens. Klin. Wschr. **1931**, 155.
- Intoxikation mit Eiweißzerfall (Scheinurämie) infolge Erbrechens. Klin. Wschr. **1932 II**, 1383.
- MEYLER: Urämie durch Blutverlust. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1935**, 3722.
- Extrarenale Urämie. Bl. 33 Geneesk. **1936**, 291.
- Urämie durch Wasserverarmung. Acta med. scand. (Stockh.) **90**, 475 (1936).
- MOLLER: Fall von Urämie, mit intravenöser Einspritzung hypertonen Natriumsulfatlösung behandelt. Hospitid. (dän.) **70**, 1046 (1927). — Klin. Wschr. **1928 I**, 165.
- MONAKOW: Die cerebralen Symptome der Urämie. Schweiz. med. Wschr. **1931 I**, 830.
- MORAWITZ u. SCHLOSS: „Extrarenale“ Albuminurie und Urämie. Klin. Wschr. **1932 II**, 1628.
- MYERSON: Auftreten von urämischen Erscheinungen in Pharynx, Larynx, in der Trachea und den Bronchien. J. amer. med. Assoc. **89**, 685 (1927).

- NONNENBRUCH: Über die Pathogenese der Urämie. *Med. Klin.* **1928 I**, 441.
— Urämie bei Nichtnierenkranken. *Med. Welt* **1934**, 1535.
- OEHLECKER: Zur intravenösen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung und Infusion von destilliertem Wasser bei Urämie. *Zbl. Chir.* **1929**, 901.
- OSMAN and CLOSE: Die Diagnose der Urämie. *Brit. med. J.* **1931**, 1064.
- OZORIO DE ALMEIDA: Der Mechanismus der Urämie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 766 (1928).
— Untersuchung über die wirkliche Ursache der Urämie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 511 (1928).
- PATTERSON: Eine chemische Fleckprobe zur Diagnose der Urämie. *Lancet* **1934 I**, 1061.
- PAYNE: Akute Parotitis bei latenter Urämie. *Lancet* **1937 I**, 867.
- PEGORARO: Der Oxalsäurestoffwechsel bei Urämie. *Riv. Clin. med.* **37**, 91 (1936).
- PERRONCITO: Über experimentelle Urämie. *Arch. di Sci. biol.* **12**, 395 (1928).
- POPPER: Zur Klinik der echten (chronischen) Urämie. *Med. Klin.* **1929 I**, 937.
- PUECH: Die toxische Urämie. *Pathogenese und Physio-Pathologie. Gaz. Hôp.* **101**, 53—56, 53—97, 133—139 (1928).
- RAADT, DE: Über die Acidosefrage bei der Urämie. *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 278. Bemerkung.
- RABINOVITSCH: Die Diazofarbstoffreaktion bei Urämie. *Arch. int. Med.* **45**, 282 (1930).
- RASMUSSEN: BECHERS Xanthoproteinreaktion als Probe auf echte Urämie. *Med. Rev.* **51**, 97 (1934).
- RAULSTON: Reversible experimentelle Urämie. *Proc. Soc. exper. Biol. a, Med.* **27**, 416 (1930).
- REICHE: Zum Kapitel der „stillen“ Urämie. *Med. Klin.* **1929 I**, 746.
- REICHEL: Lymphopenie bei Urämie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 926.
- ROBINSON: Ist Urämie eine allergische Manifestation? *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **4**, 591 (1937).
- ROECK: Zur „chloropriven“ Urämie resp. Azotämie und deren Behandlung. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 434.
- ROSENBLÜTH u. WASSERMANN: Cheyne-Stokes und Urämie. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1305.
- RUBENS, DUVAL et BARBIER: Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei der Urämie. *Bull. méd.* **1937**, 291.
- RUFFINI: Fieber und urämischer Zustand. *Clin. med. ital., N. s.* **63**, 573 (1932).
- SALVESEN: Beziehungen zwischen den urämischen Muskelzuckungen und den pathologisch-chemischen Blutbefunden. *Z. klin. Med.* **115**, 522 (1931).
— Die gesamte molekulare Konzentration von urämischen Blutserum und sein prozentualer Harnstoffgehalt. *Acta med. scand. (Stockh.)* **77**, 449 (1932).
- SATO: Über die histologischen Veränderungen des Herzmuskels bei experimenteller Urämie im Vergleich zu denen bei Ödem und bei Harnstoffinjektion. *Arb. med. Univ. Okayama* **3**, 305 (1932).
- SAVY et THIERS: Die latenten infektiösen Meningitiden bei der nervösen Urämie der Nephritiden und der Fälle von schwerem Ikterus. *Ann. Méd.* **27**, 39 (1930).
- SCHLOSS: Bemerkungen zu einem Fall von „hypochlorämischer Urämie“. Erwiderung zu der gleichnamigen Arbeit von Dr. ERCKLENTZ in Jg. 1933, S. 1058 d. *Wschr. Klin. Wschr.* **1933 II**, 1454.
- SCHUTZ, HELWIG and KUHN: Ein Beitrag zum Studium des sogenannten Lebertodes. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 633 (1932).
- SCHWARZMANN: Eine neue Behandlungsmethode der Urämie. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1381.
- SIMICI, VIADESCO et POPESCO: Harnstoff und Ammoniak im normalen und pathologisch veränderten Magensaft. Ausscheidung des Harnstoffs durch den Magen und Diagnose der gastrischen Urämie. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **19**, 576 (1929).
- SOAVE: Der Ammoniakspiegel im Blut und die Entstehung der Urämie. *Arch. Pat. e Clin. med.* **16**, 59 (1936).
- SONNENSCHNEN u. NAUCK: Tod durch Urämie infolge Harnleiter-Steinverschluß bei Ureteri-mißbildung und Nierenmangel der anderen Seite und gleichzeitig bestehender Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **40**, 204 (1936).
- STEFL u. KUNZOWA: Über den Ammoniakgehalt des Gehirns bei Urämie. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **177**, 313 (1934).
- STRAUSS: Über chloroprive Urämie bzw. Azotämie. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2354.

- STREICHER: Experimentelle Urämie. Urämische Enteritis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 171 (1928).
- SURAT: Über das Tetanie-Syndrom bei Urämie. Mschr. Psychiatr. **52**, 198 (1932).
- TANABE and TAMAGAWA: Über die Veränderungen der Hypophyse bei experimenteller Urämie. Trans. Soc. path. jap. **23**, 129 (1933).
- THIERS: Über die Ursachen der klinischen Vielgestaltigkeit der nervösen Urämie. Bull. méd. **1930**, 415.
- THOMPSON: Das biochemische Syndrom der Urämie. Brit. med. J. **1932**, 1134.
- TÖRÖK u. BABIES: Beitrag zur Klinik der Hypochlorämie und der echten Urämie. Z. Urol. **31**, 243 (1937).
- TSUTOMI: Ergänzende klinische Beobachtungen über Urämie. Bull. nav. med. Assoc. (Tokyo) **26**, Nr 4, englische Zusammenfassung S. 27—29 (1937).
- UCHIDA: Pathologisch-anatomische Untersuchungen an Gehirnen nach Urämie. Arb. neur. Inst. Wien **31**, 37 (1929).
- VEDEL, VIDAL et FAYOT: Urämische Hemiplegie und Stickstoffretention. Arch. Soc. Sci. méd. et biol. Montpellier **9**, 286 (1928).
- VERSPIJCK en MAATHUIS: Ureumretention durch Mangel an Flüssigkeit. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1933**, 2016.
- VOLTERRA: Untersuchungen über die Veränderungen des Blutbildes bei Urämie. Riv. Clin. med. **34**, 1 (1933).
- WOLFF: Die durch Urämie verursachten Milzentzündungen. Beitr. path. Anat. **92**, 230 (1933).
- WÜRTH: Über die Bedeutung der Arteriolensklerose für die Entstehung urämischer Nekrosen. Virchows Arch. **284**, 175 (1932).
- ZADEK: Über Urämie bei Amyloidniere. Klin. Wschr. **1929 I**, 249.
- Über Urämie bei Amyloidniere. Klin. Wschr. **1931 I**, 827.

Einleitung.

Das Urämieproblem ist seit etwa 100 Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Vor rund 90 Jahren wurde das Wort *Urämie* zum erstenmal von PIORRY gebraucht. Eine Definition des Begriffs *Urämie* ist nicht leicht möglich. Ursprünglich verstand man darunter eine Reihe von durch Harnvergiftung infolge von Retention harnfähiger Substanzen im Blut hervorgerufenen Symptome. Heute ist der Begriff Urämie kein pathogenetischer mehr; man versteht darunter bestimmte Symptome bei doppelseitigen Nierenerkrankungen. Diese Symptome sind nur zum Teil auf Niereninsuffizienz zurückzuführen; sie stehen teilweise mit einer Störung der Nierenfunktion gar nicht in kausalem Zusammenhang. Das gilt besonders für das am meisten auffallende Symptom der Urämie, für den urämischen Krampfanfall. Wir wissen heute, daß die urämischen Krämpfe mit Harnvergiftung nichts zu tun haben¹. Die Symptome der Urämie sind recht mannigfaltig und können von verschiedenen Organen ausgehen. Eine passende Bezeichnung zur Charakterisierung des großen klinischen Symptomenkomplexes zu finden, ist unmöglich. Daher hat man den pathogenetischen Ausdruck *Urämie* beibehalten, um die Symptomatologie der mannigfachen Erscheinungen zu benennen.

Man brachte lange Zeit die bei Nierenerkrankungen auftretenden klinischen Symptome mit Niereninsuffizienz in Verbindung und sah die Ursache der Urämie in einer Retention harnfähiger Stoffe. Eine Erklärung für die Entstehung der Urämie glaubte der Physiologe LANDOIS durch folgendes Experiment

¹ Diese Behauptung gilt allerdings nur mit einer gewissen Einschränkung. In seltenen Fällen kann auch die urämische Intoxikation mal Krämpfe erzeugen.

gefunden zu haben: Er brachte Kreatinin und andere im Harn vorkommende Substanzen auf die im Tierexperiment freigelegte Großhirnrinde und konnte dadurch Krämpfe erzeugen. Wir wissen heute, daß gerade die Krampfanfälle zur sogenannten Pseudourämie gehören und, von gewissen später zu besprechenden Ausnahmen abgesehen, mit Niereninsuffizienz nichts zu tun haben. Der Berliner Kliniker TRAUBE erklärte das Zustandekommen der Urämie anders; er deutete die Symptome nicht im Sinne einer Vergiftung durch Harnschlacken, sondern war der Ansicht, daß die Erscheinungen durch Hirnödeme entstanden. Tatsächlich war das Bestehen eines Hirnödems in verschiedenen Fällen von Urämie bei der Sektion zu beobachten. Ein Teil der urämischen Symptome ließ sich durch Hirndruck einfach erklären. Das galt besonders für die folgenden Symptome: Pulsverlangsamung, Kopfschmerzen und Erbrechen, welche bei der Urämie zusammen auftreten können. Da man das Hirnödem jedoch nicht immer fand, konnte die Erklärung von TRAUBE nicht allgemein zutreffen.

Durch Spasmen der Hirnarterien verursachte Störungen der Hirnzirkulation wurden von anderen Autoren als Ursache der Urämie angenommen.

Jede der genannten Theorien weist etwas Richtiges auf, wenn auch keine der genannten Hypothesen allein zutrifft. Die verschiedenen Erklärungen tragen jedoch zum Verständnis des Zustandekommens einzelner Formen der Urämie bei. Wir sind uns heute darüber klar, daß die Urämie keine pathogenetische Einheit bildet, daß die verschiedenen Formen der Urämie eine verschiedene Pathogenese haben und daß auch das klinische Bild dabei verschieden ist.

Es sind noch eine Reihe weiterer Erklärungsversuche gemacht worden. ASCOLI, der die klinischen Symptome der Urämie scharf beobachtet und ausgezeichnet beschrieben hat, vertrat die Ansicht, daß in der Niere selbst bestimmte Stoffe, sog. Nephrolysine, entstanden, die ins Blut übertreten und die Urämie erzeugen sollten. Gegen diese Auffassung sprechen die klinischen Erscheinungen einer bestimmten Form der Urämie, der echten Harnvergiftung, die auch dann noch auftreten, wenn beide Nieren herausgenommen sind. Nephrolysine können sich dann natürlich nicht mehr bilden. BRÜCKE glaubte auch, daß die Urämie durch in der Niere selbst erzeugte Stoffe hervorgerufen würde. ASCOLI meinte übrigens, daß durch Nephrolysine nur bestimmte Symptome entstanden und brachte andere Erscheinungen mit Niereninsuffizienz in Verbindung. Er nahm somit schon eine Einteilung der Urämie vor.

PFEIFFER faßte die Urämie als Eiweißzerfallstoxikose auf. Er wies auf Analogien mit dem anaphylaktischen Shock hin. Die außerordentlich verschiedenen und mannigfaltigen Symptome der Urämie einfach als Eiweißzerfallstoxikose aufzufassen, ist aber nicht möglich, besonders auch, da es verschiedene Zustände mit verstärktem Eiweißzerfall gibt, bei denen eine Übereinstimmung der klinischen Symptome mit denen der Urämie durchaus nicht vorhanden ist. Es tritt allerdings bei einem Teil der Urämien (bei der echten Urämie) ein verstärkter Eiweißzerfall auf, der sich auch am nephrektomierten Tier nachweisen läßt (BECHER). Die zahlreichen urämischen Symptome einfach dadurch zu erklären, ist jedoch unmöglich. Es gibt Formen der Urämie, bei denen keine Steigerung des Eiweißzerfalls besteht (akute und chronische Pseudourämie). Außerdem stimmen die urämischen Symptome keineswegs mit den Erscheinungen bei einer Eiweißzerfallstoxikose überein.

SCHLAYER und STRAUB faßten die Urämie als Säurevergiftung auf. Durch Azidose erklärare Symptome treten tatsächlich bei der Urämie auf. Hierher gehört besonders die tiefe Atmung. Es zeigte sich jedoch, daß durchaus nicht jede Urämie eine Azidose aufweist. Außerdem ist nur ein Teil der Symptome bei der echten Harnvergiftung durch Säurevergiftung zu erklären; die gesamten urämischen Erscheinungen kann man keineswegs als Folge einer Azidose auffassen.

ROHONYI und LAX suchten die Ursache der Urämie in einer Änderung der Permeabilität der Gewebszellen. In den Geweben findet man normalerweise einen wesentlich höheren Reststickstoffwert als im Blut (BECHER). Dieser hohe Gewebsreststickstoff soll nach ROHONYI und LAX bei der Urämie durch Zunahme der Permeabilität der Gewebszellen aus diesen ins Blut übertreten und dann das klinische Bild der Urämie erzeugen. Da jedoch der Gewebsreststickstoff, besonders in der Muskulatur normalerweise zum großen Teil aus Kreatinstickstoff besteht, kann diese Erklärung aus folgendem Grunde nicht zutreffen. Wenn das Übertreten des Gewebsreststickstoffes ins Blut die Ursache der Reststickstoffzunahme im Blut wäre, müßte das Kreatin im Blut dabei sehr stark ansteigen. Der Anstieg des Nichteisweiß-Stickstoffes im Blut ist jedoch bei Niereninsuffizienz und echter Urämie vorwiegend durch Retention von Harnstoff bedingt. Außerdem läßt sich nachweisen, daß der Gewebsreststickstoff bei Niereninsuffizienz gar nicht ins Blut übertritt, sondern ebenfalls ansteigt, und zwar entsprechend der Zunahme des Blutreststickstoffes, nur von einem höheren Ausgangsniveau aus (BECHER).

Von den Forschern, die zur Erklärung der Urämie Harnvergiftung annahmen, wurde immer wieder nach Urämiegiften gesucht. Man machte alle möglichen Stoffe für die Symptome verantwortlich, so Kaliumsalze, Harnstoff und andere Substanzen. Einige Forscher nahmen nur ein einziges Urämiegift an. Andere glaubten, daß eine ganze Reihe von Urämiegiften zur Erklärung der mannigfachen Symptome verantwortlich gemacht werden müsse.

Durch die Studien über den Reststickstoff des Blutes (STRAUSS, HOHLWEG) schien die chemische Theorie der Urämie eine starke Stütze zu erfahren. Tatsächlich fand sich bei der Urämie häufig eine Erhöhung des Nichteisweiß-Stickstoffes des Blutes. Es zeigte sich aber, daß Urämie auch bei normalem Blutreststickstoff vorkommen kann, wodurch das Problem besonders verwickelt erschien. Man fand aber eine Lösung durch Annahme verschiedener pathogenetischer Faktoren und Einteilung der Urämie in verschiedene Formen. Es ließ sich durch Berücksichtigung der Nierenfunktion feststellen, welche urämischen Symptome nur bei Niereninsuffizienz auftreten und welche auch ohne Niereninsuffizienz vorkommen können (VOLHARD). Der Beobachter mußte aber auch schon allein am Krankenbett den Eindruck gewinnen, daß die mannigfachen Symptome der Urämie auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sind. Rein klinisch ließen sich mehrere Untergruppen abgrenzen. Bei manchen Kranken traten Krämpfe mit Hirndrucksymptomen in den Vordergrund, bei anderen wiederum fehlten die alarmierenden Symptome. Man beobachtete stille Formen der Urämie.

WIDAL nahm eine Zweiteilung der Urämie in eine Chlorurämie und eine Azotämie vor, womit er zum Ausdruck bringen wollte, daß bei der einen Form eine Chlorretention und bei der anderen Form eine Stickstoffretention besteht.

In der Auffassung WIDALS steckte ein richtiger Kern. Seine Azotämie entspricht der echten Urämie und seine Chlorurämie der falschen Urämie. Wir sind heute jedoch der Ansicht, daß es sich bei der Chlorurämie nicht um eine renale Chlorretention handelt, wie WIDAL meinte. Das Chlor wird bei der Entstehung des Hirnödems wie bei jedem anderen Ödem nicht renal, sondern extrarenal retiniert (VOLHARD). REIS erkannte richtig, daß nur ein Teil der Symptome, und zwar nicht die besonders alarmierenden Erscheinungen mit Harnvergiftung zusammenhängen. Dieser Autor schlug deshalb eine Einteilung der Urämie vor, die von den klinischen Symptomen ausgeht und dieselben in Beziehung zur Nierenfunktion bringt.

Erst nachdem das Wesen der Niereninsuffizienz klargestellt war und man sichere Methoden zur Feststellung einer Störung der Nierenfunktion gefunden hatte, war eine exakte Klärung der Pathogenese möglich. VOLHARD verglich die zahlreichen klinischen Symptome der Urämie mit der Nierenfunktion und machte die Feststellung, daß ein Teil der Symptome nur bei schwerer Niereninsuffizienz und ein anderer Teil auch ohne Niereninsuffizienz auftritt. Die ersteren Symptome faßte VOLHARD als die Symptome der echten Urämie zusammen; hierbei ist die Bezeichnung *Urämie* auch in pathogenetischer Hinsicht gerechtfertigt. Unter dem Begriff der falschen Urämie oder Pseudourämie faßte VOLHARD diejenigen Symptome zusammen, deren Auftreten nicht von einer Niereninsuffizienz abhängig ist und die somit auch nicht in Kausalzusammenhang mit einer Schlackenretention gebracht werden können.

Es ließ sich wahrscheinlich machen, daß eine Gruppe der pseudourämischen Symptome dann auftritt, wenn Zeichen für das Bestehen eines Hirnödems vorliegen. Es handelt sich dabei um die akute Form der falschen Urämie, die bei der akuten Nephritis nicht selten vorkommt, und bei der epileptiforme Krämpfe besonders in Erscheinung treten. VOLHARD bezeichnete diese Form der *Urämie* als akute Pseudourämie. Mit dieser Form der Urämie identisch ist die Eklampsie, bei der wir ebenfalls ein Hirnödem als Ursache annehmen. Die akute Pseudourämie hat man deshalb auch als eklamptische Urämie bezeichnet.

VOLHARD nahm dann eine Abgrenzung der chronischen Pseudourämie von der akuten falschen Urämie vor. Er erklärte die Symptome der chronischen Form durch das Auftreten von Gehirngefäßspasmen. Auch bei der chronischen Pseudourämie kann eine Niereninsuffizienz vollständig fehlen. Die Bezeichnung Urämie ist für die verschiedenen Formen der Pseudourämie nicht mehr angebracht. Der Ausdruck Pseudourämie war berechtigt, um die Unabhängigkeit der Symptome von der Harnvergiftung auszudrücken. Diese Unabhängigkeit ist aber jetzt allgemein anerkannt. Auf Grund dieser Tatsache sollte man die Pseudourämie jetzt anders bezeichnen und den Ausdruck Urämie dafür überhaupt ganz fallen lassen.

Die akute Pseudourämie könnte man als nephrogene Eklampsie, nephrogene Epilepsie oder als Nierenkrampfleiden, die chronische Pseudourämie als angiospastische Encephalopathie oder Hypertonikerencephalopathie bezeichnen. Den Ausdruck Urämie sollte man lediglich für die echte Harnvergiftung verwenden. Diese neuen oder ähnliche Bezeichnungen werden sich wahrscheinlich mit der Zeit durchsetzen, da sie zutreffender als der Ausdruck Pseudourämie sind. In den folgenden Ausführungen werden die in Vorschlag gebrachten neuen Ausdrücke gleichzeitig neben den bisher üblichen verwandt.

Einteilungsschema: Urämie.

A. *Akute Pseudourämie*, akute Form der falschen Urämie, eklamptische Urämie, nephrogene Eklampsie, nephrogene Epilepsie, Nierenkrampfleiden.

Hauptsymptome: Kopfschmerz, Benommenheit, epileptiforme Krämpfe, Koma.

1. Leichte Form ohne Krämpfe, nicht anfallsweise auftretend, Kopfschmerz, Benommenheit.

2. Schwere Form mit Krampfanfällen und Bewußtlosigkeit, anfallsweise auftretend.

Pathogenese: Hirnschwellung, Liquordrucksteigerung bei Ödembereitschaft oder Ödem und Blutdrucksteigerung.

Vorkommen: Bei akuter diffuser Glomerulonephritis, bei der subchronischen, seltener bei der chronischen Verlaufsform und malignen Sklerose, sehr selten bei nekrotisierenden Nephrosen.

B. *Chronische Pseudourämie*, chronische Form der falschen Urämie, Hypertoniker-Encephalopathie, angiospastische Encephalopathie, cerebroangiospastische Phänomene.

Hauptsymptome: Vorübergehende Lähmungen und Sehstörungen, Anfälle von kardialer und von zentrogen bedingter Dyspnoe (mit Neigung zum Übergang in periodisches Atmen), psychische Störungen.

Pathogenese: Spasmen der Hirnarterien, manchmal Hirnarteriosklerose, Herzschwäche des Hypertonikerherzens. Die Symptome treten bei länger bestehendem hohen Blutdruck auf.

1. Apoplektiforme Form. — 2. Dyspnoische Form. — 3. Psychotische Form. — 4. Meist Kombination der drei Formen.

Vorkommen: Chronische Pseudourämie bei maligner Sklerose, seltener bei essentieller Hypertonie und bei sekundären Schrumpfnieren.

C. *Echte Urämie*, Harnvergiftung.

Hauptsymptome: Magen-Darm-Symptome, tiefe Atmung, fibrilläre Zuckungen, Perikarditis, Temperaturabfall, Schlafsucht (ganz selten Krampfanfälle).

Pathogenese: Schwere Niereninsuffizienz.

1. *Akute Form* der echten Urämie infolge von Anurie bei:

a) sehr schlechter Nierendurchblutung (im Sinne der VOLHARDSchen Auffassung), bei akuter diffuser Glomerulonephritis; b) Verlegung der Harnwege; c) nekrotisierenden Nephrosen (Sublimatvergiftung); d) ausgedehnten Herdnephritiden (selten); e) starker extrarenaler Flüssigkeitsabgabe infolge von Erbrechen oder Durchfällen; f) reflektorischer Hemmung der Harnsekretion.

2. *Chronische Form* der echten Urämie, Nierensiechtum.

a) Azidotische Form. — b) Gastrointestinale Form. — c) Nervöse Form. — d) Mischformen der drei Gruppen a, b, c.

Vorkommen der chronischen Form der echten Urämie bei sekundären und genuinen Schrumpfnieren, pyelonephritischen Schrumpfnieren, nephrotischen Schrumpfnieren (sehr selten), Nierenamyloid, Nierentuberkulose, Cystenniere.

D. *Kombinationen*: Echte Urämie und akute Pseudourämie können gemeinsam vorkommen bei akuter diffuser Glomerulonephritis (bei Oligurie und Anurie), auch bei chronischer diffuser Glomerulonephritis.

Echte Urämie und chronische Pseudourämie können ebenfalls gemeinsam vorkommen bei genuinen, seltener bei sekundären Schrumpfnieren.

Es gibt auch Symptomenkomplexe, die als Kombination von akuter und chronischer Pseudourämie aufgefaßt werden können, bei genuinen, seltener bei sekundären Schrumpfnieren.

Es kann auch mal eine Kombination von echter Urämie, akuter und chronischer Pseudourämie vorkommen bei Schrumpfnieren.

A. Akute Pseudourämie.

1. Symptomatologie der akuten Pseudourämie.

a) Leichte Form.

Bei der akuten Pseudourämie, der Krampfurämie, bestehen zunächst Hirndrucksymptome, fernerhin können motorische Reiz-, seltener auch Lähmungserscheinungen auftreten. Schließlich sind psychische Veränderungen im Krank-

heitsbild von Wichtigkeit. Die psychischen Störungen führen nicht selten zum Koma. Die oft vorhandenen Hirndrucksymptome sind Kopfschmerzen und (weniger häufig) Pulsverlangsamung und cerebrales Erbrechen. Die Kranken klagen über sehr starken Kopfschmerz und geben dabei oft Flimmern vor den Augen an. Die Hirndrucksymptome können bei der akuten Krampfurämie ganz ähnlich dem Hirndrucksymptom beim Hirntumor sein.

Man kann bei der akuten Pseudourämie noch eine leichte und schwere Form unterscheiden. Bei der leichten Form sind allein Hirndrucksymptome, und zwar in geringerem Maße, vorhanden. Nicht selten beobachtet man das alleinige Bestehen von Kopfschmerz. Tatsächlich kann der Kopfschmerz das einzige akut pseudourämische Symptom sein. Neben dem Kopfschmerz besteht allerdings recht oft auch Flimmern vor den Augen. Die meisten Kranken mit akuter Nephritis klagen über Kopfschmerzen, so daß man sagen kann, die leichte Form der akuten Pseudourämie ist bei den allermeisten akuten diffusen Glomerulonephritiden vorhanden. Die Kopfschmerzen im Verlauf der akuten Nierenentzündung können unangenehm heftig werden. Die bei Nierenentzündung auftretenden Kopfschmerzen sind in erster Linie pseudourämischer Natur. Es ist aber nicht richtig, die Kopfschmerzen bei Nierenkrankheiten allemal in das Gebiet der Pseudourämie zu rechnen. Es gibt auch einen echt urämischen Kopfschmerz, der vielleicht mit einer Anhäufung von freiem Indol im Blut und Gewebe zusammenhängt. Bei schwerer Niereninsuffizienz beobachtet man Kopfschmerzen, die man nicht pseudourämisch erklären kann, weil alle Zeichen einer Pseudourämie fehlen können. Der pseudourämische Kopfschmerz kann auch bei chronischen Nephritiden und sogar auch bei genuinen Schrumpfnieren vorkommen.

Zu den Symptomen der leichteren Form der akuten Pseudourämie kann man das pseudourämische Erbrechen rechnen, es ist wesentlich seltener als der Kopfschmerz. Zum Unterschied von dem bekannten echt urämischen Erbrechen tritt es mehr plötzlich und anfallsweise auf. Beim pseudourämischen Erbrechen ist der beim echt urämischen Erbrechen vorhandene unangenehme, charakteristisch urinöse Geruch des Erbrochenen und der Atemluft nicht feststellbar. Während das echt urämische Erbrechen lange Zeit hindurch bestehen kann, ist das Erbrechen bei der Pseudourämie nur kürzere Zeit vorhanden.

Die zentral bedingte Pulsverlangsamung, die als Folge von Hirndruck auftreten kann, ist schwer zu unterscheiden von der bei der akuten Nephritis durch die plötzlich einsetzende Blutdrucksteigerung und Dehnung des Anfangsteiles der Aorta hervorgerufenen Bradykardie. Die letztere ist jedoch nur bei der akuten Nephritis zu erwarten. Eine Pulsverlangsamung bei einer chronischen Nierenerkrankung ist pseudourämisch bedingt, wenn nicht irgendeine zufällige andere Ursache, wie eine Überleitungsstörung, gleichzeitig besteht. Nicht selten wird der zunächst langsame Puls übrigens rasch, teils durch Herzinsuffizienz, teils auch durch Lähmung des Vaguszentrams. Wenn ein ursprünglich langsamer Puls normal frequent wird, so braucht das kein günstiges Zeichen zu sein, es kann der Ausdruck einer eintretenden Herzschwäche sein.

Bei der akuten Pseudourämie sind die Reflexe gesteigert in ähnlicher Weise, wie das auch bei der echten Urämie der Fall ist. Es besteht aber insofern doch ein wesentlicher Unterschied, als bei der akuten Pseudourämie richtige Pyramidenbahnsymptome, wie positiver Babinski (CURSCHMANN) und Fuß- und

Patellarklonus auftreten können. Es gibt Pseudourämien, bei denen außer den anfänglich erwähnten Hirndrucksymptomen, insbesondere außer den Kopfschmerzen und dem Flimmern vor den Augen nur diese Pyramidenbahnsymptome und hier vorwiegend das BABINSKISCHE Phänomen vorhanden sind. Bei der akuten Pseudourämie findet man die Pupillen meist weit, insofern besteht ein Unterschied gegenüber der echten Urämie, bei der die Pupillen in vielen Fällen gerade umgekehrt eng sind. Bei der akuten Form der falschen Urämie kann es zum Auftreten einer Stauungspupille im Augenhintergrund kommen, die natürlich dann auch als Zeichen des gesteigerten Hirndruckes aufzufassen ist.

Ab und zu kommt es auch zum Auftreten von meningealen Reizerscheinungen, wie positivem KERNIGSchen Phänomen und Nackensteifigkeit. Verwechslungen mit den verschiedenen Formen der Meningitis kommen nicht in Betracht, da die Blutdrucksteigerung und das oft vorhandene Ödem oder doch die Gedunsenheit des Gesichts einen gleich auf den richtigen Weg bringen.

b) Schwere Form.

Während leichtere pseudourämische Symptome, besonders bei der akuten Nephritis, auch jetzt noch relativ häufig vorkommen, sind die Zeichen der schweren Form der akuten falschen Urämie heute eine große Seltenheit geworden, was zweifellos mit der Einführung der VOLHARDSchen Therapie zusammenhängt. Unter den schwereren Symptomen ist der epileptiforme Krampfanfall, nach dem das Leiden auch als Krampfurämie bezeichnet worden ist, das am meisten alarmierende Symptom. Die Krämpfe kommen am häufigsten bei der diffusen Glomerulonephritis und als eklamptische Krämpfe bei den Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft vor¹. Krampfurämie wird aber auch bei den verschiedenen Verlaufsformen der chronischen Nephritiden und sogar gelegentlich bei genuinen Schrumpfnieren beobachtet. Bei der sogenannten subchronischen Verlaufsform beobachtet man die Krampfanfälle etwas häufiger als bei der chronischen Verlaufsform, die bis zu einem gewissen Grade mit der sekundären Schrumpfniere identisch ist. Die Ursache dafür ist darin zu sehen, daß bei der subchronischen Verlaufsform Neigung zu Ödem besteht, was bei der chronischen Verlaufsform in viel geringerem Maße der Fall ist. Die akute Pseudourämie tritt besonders dann auf, wenn gleichzeitig renales Ödem und Blutdrucksteigerung im Sinne des blassen Hochdruckes bestehen.

Der bekannte pseudourämische Krampfanfall ist als motorische Reizerscheinung im Bereich der motorischen vorderen Zentralwindung aufzufassen. Vor den Krämpfen steigt der Blutdruck an, man kann von einer Extrasteigerung des Blutdruckes sprechen. Der aufmerksame Beobachter kann einen drohenden Krampfanfall bei der Extrasteigerung voraussagen. Bei der Überhöhung des an sich schon gesteigerten Blutdruckes sinkt die Harnmenge ab; man erkennt daraus, daß die Beziehung zwischen Blutdruck und Diurese keineswegs so fest sind, wie das physiologische und pharmakologische Experiment es zu lehren scheint. Tatsächlich gehen im Tierversuch Blutdrucksteigerung und Diurese bis zu einem gewissen Grade parallel. Am Krankenbett kann man aber ein entgegengesetztes Verhalten beobachten. Zunahme des Filtrationsdruckes in den Glomeruli führt also nicht immer zu einer Steigerung der Diurese. Die Kreislauf-

¹ Die Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der Schwangerschaftseklampsie ist in diesem Beitrag nicht mitbehandelt.

verhältnisse liegen allerdings in den Nieren und auch in den Glomeruli anatomisch so kompliziert, daß eine Blutdrucksteigerung durchaus nicht mit einer allgemeinen Drucksteigerung in den Glomeruluschlingen einherzugehen braucht. An den kleinen Nierenarterien sind Kurzschlußverbindungen und Einrichtungen zur Ausschaltung der Glomeruli.

Der pseudourämische Krampfanfall gleicht in vieler Hinsicht dem bekannten epileptischen Anfall. Es kommt allerdings nicht zu dem anfänglichen Schrei, der bei letzterem vorhanden ist. Im Anfall ist in der Regel das Bewußtsein völlig erloschen, es kommt zu heftigen klonischen Zuckungen, tonische Krämpfe treten weniger in den Vordergrund. Die Krämpfe kommen anfallsweise, sie können sich häufig wiederholen. Gelegentlich werden sie so zahlreich wie beim Status epilepticus, wie er bei der Epilepsie, aber auch beim Hirntumor eintreten kann. In selteneren Fällen können die Anfälle den Charakter von choreatischen und tetanischen Bewegungen und Zuckungen zeigen. Auch können ataktische Extremitätenbewegungen auftreten, doch sind das Seltenheiten, meist hat der Anfall den Charakter des epileptischen. Nach wiederholten Anfällen kann der Tod eintreten. Im Status epilepticus können die Patienten zugrunde gehen, besonders dann, wenn die richtige Therapie, Aderlaß und Lumbalpunktion, nicht angewandt wird. In den meisten Fällen sind die Krämpfe doppelseitig, und es beteiligt sich daran die gesamte Muskulatur, besonders der Extremitäten. Gelegentlich kommen aber auch halbseitige Krämpfe vor, man beobachtet dann ein Ausbreiten dieser Krämpfe auf die übrige Körpermuskulatur, wie bei der JACKSONSchen Epilepsie. VOLHARD berichtet von halbseitig auftretenden Krämpfen, die dann beobachtet wurden, wenn die Kranken längere Zeit auf einer Seite gelegen hatten. Die Krämpfe waren auf der entgegengesetzten Seite; man kann dann annehmen, daß das Hirnödem in den tiefer gelegenen Hirnpartien, also in der nach unten gelegenen Hirnhemisphäre aufgetreten war. Die genannte Beobachtung spricht ganz dafür, daß die Krämpfe Folge von Hirnödem und nicht von Hirngefäßspasmen waren. Im Verlauf des Krampfanfalls und besonders bei wiederholten Krampfanfällen kommt es zu Tachykardie, auch dann, wenn vorher als ein Ausdruck der Hirndrucksteigerung Pulsverlangsamung bestand. Die Kranken werden während des eleptiformen Anfalls cyanotisch, und es kann, besonders nach sich öfter wiederholenden Anfällen, der Tod an Atemlähmung eintreten.

In der Regel zeigen die Kranken vor und nach den Krampfanfällen einen leidenden, depressiven Gesichtsausdruck. Die Gemütsstimmung ist äußerst schlecht. Wenn das Bewußtsein erhalten bleibt, klagen die Patienten lebhaft über sehr starke Kopfschmerzen, während der Krämpfe selbst sind die Kranken bewußtlos, sie können zwischen einzelnen Anfällen mit äußerst depressiver Stimmung zu sich kommen. Manche Kranke weinen dann infolge der Schwere des Kopfschmerzes. Es kann bei der akuten Pseudourämie auch zu psychischen Veränderungen kommen. Wir erwähnten schon depressive Verstimmungen, selten kommt maniakalische Stimmung vor. Gelegentlich beobachtet man schwere Erregungszustände, religiöse Wahnideen, Sinnestäuschungen treten manchmal auch auf. Die psychischen Störungen kommen hier wie auch bei den anderen Formen der Urämie, besonders bei disponierten Kranken, bei Neurasthenikern und bei Psychopathen vor. Die genannten psychischen Veränderungen können im Verlauf der akuten Pseudourämie ebenso wie

übrigens auch bei völliger Bewußtlosigkeit mal ohne Krampfanfälle auftreten. Man kann dann von Äquivalenten des Krampfanfalles sprechen. Wir wissen, daß es bei der akuten Pseudourämie nicht zu Krämpfen kommt, wenn man den Kranken rechtzeitig soviel Schlafmittel gibt, daß ein ruhiger, tiefer Schlaf einsetzt (BESSAU). Die Kranken schlafen sich gesund. Es ist denkbar, daß dann, wenn Bewußtlosigkeit spontan eintritt und einige Zeit dauert, vielleicht dadurch der Krampf verhindert wird und ausbleibt.

Es sei hier die ausgezeichnete Schilderung eines pseudourämischen Anfalls aus den bekannten ASCOLISSchen Vorlesungen über Urämie wiedergegeben:

„Die Kranke war nur leicht benommen; sie klagte wie stets seit ihrer Aufnahme, über unerträglichen Kopfschmerz, gab an, seit gestern mehrmals erbrochen zu haben und von fortwährendem Brechreiz belästigt zu sein.

Auf einmal schien sie etwas ruhiger zu werden; sie machte einige kleine, zuckende Bewegungen mit Kopf und Armen und sank dann fast unmittelbar darauf mit einem Seufzer bewußtlos zurück.

Urpötzlich hatte ein Anfall allgemeiner tonischer Krämpfe eingesetzt. Leichenblaß, mit geschlossenen Augen, fest aufeinandergebissenen Zähnen, mit leicht zurückgebeugtem Kopfe, starr ausgestreckten Gliedern, geballten Fäusten, mit zusammengezogenen Brust- und Bauchmuskeln lag die Kranke da. Nur ein mehr fühl-, denn sichtbares Beben der erstarrten Glieder deutete die zahllosen, in raschtester, ineinanderfließender Folge die Muskeln durchströmenden Zuckungen an. Die gewaltsame Öffnung der Lidspalten ließ uns die Auswärtsrollung der Augäpfel, eine mäßige Verengung der Pupille und träge Bewegung derselben auf Lichteinfall feststellen.

Gleichzeitig mit dem Auftreten des tonischen Krampfes, der Feststellung der Brustmuskulatur hatte die Atmung ausgesetzt: das die Brust gegen die Bauchhöhle abschließende Zwerchfell war — gleich den äußeren Muskeln des Brustkorbes, von tonischer Starre ergriffen — in der Ausführung seiner Atmungsbewegungen gehemmt worden. So sahen wir bald infolge der behinderten Atmung die Adern am Halse, am Kopfe anschwellen und als dicke, bläuliche Stränge unter der Haut hervortreten; die anfängliche Blässe ward immer mehr durch den blauroten Ton der Erstickung verdrängt, der sich in deutlichster, unheimlicher Weise vor allem an Lippen, Ohren, an der Nasenspitze ausprägte.

Etwa eine Minute dauerte die Entwicklung dieses gefahrdrohenden Bildes. Dann durchbrachen einige kleine Zuckungen der Lippen, der Lider, die maskenartige Starre des Gesichtes, schienen einzelne wenig ausgiebige Bewegungen der Arme den Krampf der Glieder zu lösen, erfolgten einige schnappende, schluchzende Atemzüge.

Der Bann war gebrochen. Ein ungeordneter Bewegungsdrang schien an die Stelle der früheren leichenhaften Starre zu treten.

Rasch aufeinanderfolgende blinzelnde Bewegungen der Lider, grimassenhafte Verziehungen des Gesichtes, Schnapp- und Beißbewegungen, ungeordnete Zuckungen, Hervorstrecken, Wiederrückziehen der Zunge verliehen nun dem Antlitz ein eigentümliches Gepräge. Dabei wurde der Kopf heftig zurück-, dann wieder nach der Seite geworfen; Arme, Beine vollführten ungeordnete, schleudernde Bewegungen; die allmählich tiefer werdende Atmung erfolgte stoßweise, unregelmäßig, gleich einem krampfhaften Schluchzen.

Allmählich seltener und schwächer sich gestaltend, dauerten diese ungeordneten allgemeinen Zuckungen etwa $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten an; während die bläuliche Hautfärbung, die Anschwellung der Adern infolge des Wiedereinsetzens der Atmung und der Lösung der Starre sich nach und nach verloren. Zugleich vertiefte und verlangsamte sich die Atmung mit dem Nachlassen der Krämpfe; um endlich einen seufzenden, stertorösen Charakter anzunehmen.

So lag denn endlich nach Fortfall jeder krampfhaften Erscheinung, die langsam und tief, etwas schnarchend atmende, noch immer bewußtlose Kranke, einem im tiefsten Schlaf versunkenen, vollgetrunkenen Menschen nicht unähnlich, vor uns.

Der Puls, den wir während des Ablaufes der beschriebenen Erscheinungen sorgfältig bewachten, war andauernd auffallend hart, gespannt, verhältnismäßig klein; erst mit dem Nachlassen der Krämpfe nahm seine Spannung etwas ab, ohne jedoch unter die Norm zu sinken; die Füllung war eine mäßige.

Sofort und kurz nach dem Krampfanfall gelang es nicht, die Kranke durch Zuruf oder Berührung aus dem schlafähnlichen Zustand aufzurütteln, es wurden dieselben entweder gar nicht oder nur durch ein augenblickliches Aufschlagen der Augen oder einzelne träge Bewegungen beantwortet. Nur ganz allmählich wurde die Atmung seichter und ruhiger, der bewußtlose Zustand der Kranken dem normalen Schlafe eines Gesunden mehr und mehr ähnlich und erwachte endlich, nach Angabe der Wärterinnen, die Kranke etwa nach 2 Stunden. Sie erschien noch etwas gleichgültig und leicht benommen, klagte über Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit und schien für das Vorgefallene keine Erinnerung bewahrt zu haben.“

Es kann bei der akuten Pseudourämie auch manchmal zu Lähmungen kommen, doch sind Paresen hier wesentlich seltener als bei der chronischen Form der Pseudourämie. Bei der akuten Pseudourämie überwiegen die motorischen Reizerscheinungen über die Lähmungen. Gelegentlich beobachtet man rasch wieder vorübergehende Mono- und Hemiplegien, die in ihrem Verlauf ähnlich sind wie die transitorischen Lähmungen bei der chronischen Pseudourämie. Möglich ist, daß die seltenen Lähmungen bei der akuten Pseudourämie weniger durch Hirnödeme als durch Gefäßspasmen bedingt sind.

Bei der akuten Pseudourämie können auch transitorische Amaurosen, die meist doppelseitig und seltener einseitig sind, auftreten. Eigenartigerweise merken die Kranken, die dabei in der Regel erheblich benommen sind, nicht selten die Erblindung gar nicht. Der Arzt oder die Angehörigen des Kranken entdecken zu ihrem großen Schrecken, daß der Kranke nicht mehr sieht. Das ernste Symptom geht aber meist wieder vollkommen zurück, der Kranke kann wieder sehen, und das gilt besonders dann, wenn, wie in den meisten Fällen, die Amaurose zentral durch Ödem im Sehzentrum hervorgerufen war. Es kann aber auch eine Erblindung in der Peripherie durch Netzhautödem im Verlauf der akuten Urämie zustande kommen. Hierbei ist die Prognose weniger günstig als bei der zentral bedingten Amaurose. Wenn es im Anschluß an das Netzhautödem zur Atrophie kommt, dann stellt sich die Funktion nicht wieder her, es bleibt eine schwere Störung des Sehvermögens oder eine völlige Erblindung.

Bei der akuten Pseudourämie beobachtet man auch vorübergehende Reiz- und Lähmungssymptome am Gehörsorgan. Sie treten aber wesentlich weniger hervor als die erwähnten Störungen am Auge.

Man kann die Amaurose, die Lähmungen und die psychischen Störungen als Äquivalente des pseudourämischen Krampfanfalls auffassen. Es scheint mir indessen zweckmäßig, den Ausdruck Krampfanfalläquivalent nicht zu weit zu fassen und die Symptome, die einfach Folge des gesteigerten Hirndruckes sind, nicht als Äquivalente zu bezeichnen. Von Bedeutung ist, daß im Verlauf der schweren Form der akuten Pseudourämie nicht selten völliges Koma auftritt. Es ist hier öfter vorhanden als bei der echten Urämie. Der vielgebrauchte Ausdruck *Coma uraemicum* ist irreführend, meist ist das *Coma uraemicum* ein *Coma pseudouraemicum*. Die Kranken mit echter Urämie sind zwar schwer besinnlich und benommen, aber doch nicht ganz komatös; auf energischen Anruf hin reagieren sie noch. Die Kranken mit echter Urämie werden erst ganz kurze Zeit vor dem Tode besinnungslos.

Bei der akuten falschen Urämie kann es zu Temperatursteigerungen kommen. Da irgendeine Ursache für das Fieber sich meist nicht auffinden läßt, kann man annehmen, daß die Temperaturzunahme zentral bedingt ist. Im schweren pseudourämischen Koma kann man allerdings auch Temperaturabnahme beobachten.

Der Temperatursturz stellt dann nichts Besonderes dar, die Temperatur kann in jedem Koma absinken. In bezug auf die Körpertemperatur verhält sich aber im allgemeinen die echte Urämie anders als die Pseudourämie. Bei der echten Urämie besteht Neigung zu Temperaturabfall, bei der Pseudourämie Neigung zu Temperaturanstieg.

Bei der akuten Form der falschen Urämie treten Veränderungen der Atmung in den Hintergrund. Die tiefe Atmung der echten Urämie kommt natürlich, solange nicht gleichzeitig eine schwere Niereninsuffizienz besteht, nicht vor. Die zentrogen bedingte Dyspnoe der chronischen Form der Urämie, die die Neigung hat, in periodisches Atmen überzugehen, wird bei der akuten Pseudourämie nicht beobachtet. Auch kommt es nicht zu den nächtlichen Asthma-cardiale-Anfällen, die bei der chronischen Pseudourämie nicht selten beobachtet werden und die sich von den Asthma-cardiale-Anfällen bei Herzfehlern nicht unterscheiden. Es kann gelegentlich auch einmal als Folge der Hirndrucksteigerung CHEYNE-STOKESSches Atmen auftreten, doch ist das selten. Die akute Pseudourämie ist diejenige Form der Urämie, bei der im großen und ganzen Atemstörungen fehlen.

Von PAL ist eine Form der Dyspnoe beschrieben worden, die durch Lumbalpunktion zu beseitigen ist. Nach VOLHARD entspricht diese paroxysmale Hochspannungstachypnoe „vielleicht der Atembeschleunigung im Anfangsstadium des experimentellen Hochdruckes oder dem cerebralen bzw. bulbösen Asthma“. Ich habe eine solche Form der Dyspnoe bei der akuten Pseudourämie nie beobachtet.

Im Gegensatz zur echten Urämie heilt die akute Pseudourämie in den meisten Fällen aus, auch wenn die Symptome noch so bedrohlich aussehen. Das gilt besonders dann, wenn rechtzeitig therapeutisch eingegriffen wird. Bei Anwendung der VOLHARDSchen prophylaktischen Therapie beobachtet man die schwere Form der akuten Pseudourämie nur noch ganz selten. Es besteht bei der akuten Pseudourämie insofern ein Gegensatz zur echten Urämie, als die erstere viel mehr therapeutisch beeinflussbar ist als die echte Harnvergiftung. Nur selten wiederholen sich die Krämpfe so oft und sind therapeutisch so wenig beeinflussbar, daß der Tod an Atem- und Herzlähmung eintritt. Meist gelingt es, die schweren Anfälle durch Aderlaß und Lumbalpunktion zu coupieren. Während die chronische Form der falschen Urämie schließlich zu nicht mehr heilbaren Dauerzuständen führt, hinterläßt die akute falsche Urämie in den meisten Fällen keinerlei Störungen. Es tritt eine vollständige Wiederherstellung ein, nur in ganz seltenen Fällen können Lähmungen bestehen bleiben, da es mal zu Blutung und Erweichung im Gehirn kommen kann. Bei der Schwangerschaftseklampsie können sich ganz selten dauernde Lähmungen entwickeln.

Im Anschluß an eine akute Pseudourämie kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Es können sich nach dem pseudourämischen Zustand echt urämische Symptome entwickeln. Gelegentlich beobachtet man aber auch ein Krankheitsbild, welches als Mischform oder Kombinationsform von echter Urämie und akuter Pseudourämie aufzufassen ist. Bei der akuten, diffusen Glomerulonephritis können, wenn Anurie oder hochgradige Oligurie eintritt, solche Kombinationen von echter Urämie und akuter falscher Urämie auftreten. Aber auch bei den nicht ausgeheilten Dauerzuständen der diffusen Glomerulonephritis, und gelegentlich auch mal bei malignen Sklerosen können die genannten Mischformen der Urämie beobachtet werden. Dabei ist aller-

dings zu berücksichtigen, daß in ganz seltenen Fällen auch einmal die echte Urämie zu Krampfanfällen führen kann. Eine Kombination von verschiedenen Urämieformen sollte man deshalb nur dann annehmen, wenn eine Reihe von Symptomen beider Krankheitsbilder vorhanden sind. Wenn zu dem Bilde der akuten Pseudourämie tiefe Atmung, gastrointestinale Erscheinungen, Stomatitis, Gastritis mit Erbrechen, Enteritis und ferner fibrilläre Zuckungen, Temperatursenkung, enge Pupillen, Perikarditis, urinöser Geruch der Atemluft auftreten, kann man eine Kombination mit echter Urämie sicher annehmen. Andererseits soll man das Auftreten von Krämpfen bei Bestehen von echt urämischen Symptomen nur dann im Sinne einer Kombination mit akuter Pseudourämie auffassen, wenn erheblich erhöhter Liquordruck, Erscheinungen von Hirndruck und erhöhter Blutdruck bestehen. Echt urämische Symptome können mal bei einem normalen Blutdruck vorhanden sein. Akute Pseudourämie ohne wesentlich gesteigerten Blutdruck kommt nicht oder doch ganz ungewöhnlich selten vor.

2. Pathogenese der akuten Pseudourämie.

a) Hirnschwellung¹.

Man kann für die akute falsche Urämie, deren Hauptsymptome die epileptiformen Krämpfe darstellen, keineswegs eine Niereninsuffizienz verantwortlich machen. Es gibt sichere Fälle von akuter falscher Urämie ohne jede Niereninsuffizienz (VOLHARD). Solche Fälle kann man im zweiten Stadium der diffusen Glomerulonephritis, in dem die Niere noch suffizient ist, beobachten. Auch bei der akuten Nephritis kann man gelegentlich die falsche Urämie ohne Niereninsuffizienz auftreten sehen. Sie findet sich allerdings hier meist mit einer Niereninsuffizienz zusammen vor und ist in ihren Anfängen bei der akuten Nephritis gar nicht selten. Die Niereninsuffizienz ist dann jedoch in der Regel nicht so hochgradig, daß auch eine echte Urämie gleichzeitig bestehen könnte. Beim Eintreten einer Anurie oder hochgradigen Oligurie kann sich im Verlauf einer akuten Nephritis aber auch echte und akute Pseudourämie miteinander kombinieren. In selteneren Fällen kommt die akute Form der falschen Urämie auch bei niereninsuffizienten Schrumpfnieren vor. Hierbei können dann Mischformen der Urämie vorliegen, wobei die akute Form der falschen Urämie und die echte Urämie gleichzeitig bestehen. Man kann beobachten, daß eine Krampfurämie eine schon vorher bestehende echte Urämie verschlechtert und die Niereninsuffizienz verstärkt. Bei einer echten Urämie kann der Tod nach vorausgegangener Pseudourämie früher auftreten und zu einer Zeit, in welcher die Werte der harnfähigen Substanzen im Blut noch nicht so hoch sind wie bei reinen, echten Urämien zur Zeit des Todes.

Die falsche Urämie ist, wie erwähnt, bei den Schrumpfnieren relativ seltener. Diese Tatsache steht wohl damit im Zusammenhang, daß die eine Vorbedingung der falschen Urämie, Ödem und Ödembereitschaft bei Schrumpfnieren in der Regel fehlt, während das zweite, den Symptomenkomplex verursachende oder doch begünstigende Moment, die Blutdrucksteigerung, meist vorhanden ist. Die akute Pseudourämie kommt, von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen, nur vor, wenn zwei Symptome: manifestes oder latentes renales Ödem und der

¹ Hirnschwellung und Hirnödem sind nicht identisch, bei der Pathogenese der akuten Pseudourämie kommt vorwiegend Hirnschwellung in Betracht.

blasse Hochdruck VOLHARDs gleichzeitig bestehen. Nach der Feststellung, daß zur Erklärung der akuten Form der falschen Urämie eine Niereninsuffizienz nicht in Betracht kommt, prüfte VOLHARD die Frage, ob zur Erklärung der Krampfurämie nicht die alte, ursprünglich von TRAUBE stammende mechanische Theorie von der pathogenetischen Bedeutung der Hirnschwellung herangezogen werden könnte. Dieser Versuch hat sich als durchaus berechtigt und den Tatsachen am besten entsprechend herausgestellt. Beim Nierenkrampfleiden liegt tatsächlich eine Gehirnschwellung vor. Diese Hirnschwellung wurde von ZANGEMEISTER bei der Trepanation von Frauen mit eklamptischer Urämie direkt in vivo festgestellt. Der intrakranielle Druck ist dabei stark erhöht. Bei Sektionen kann man sich auch davon überzeugen, daß bei der eklamptischen Urämie Hirnschwellung vorhanden ist; die Ventrikelwände berühren einander, so daß das Ventrikellumen minimal erscheint. Das ganze Gehirn ist vergrößert und geschwollen. Dafür, daß ein hoher Druck in der Schädelhöhle bestanden hat, spricht auch eine charakteristische zirkuläre Impression an den unteren Kleinhirnpartien, die man bei der Sektion von an eklamptischer Urämie Verstorbenen sehen kann, und die dadurch entsteht, daß der Conus medullaris und angrenzende Kleinhirnteile durch den Hirndruck in das Foramen occipitale hineingepreßt worden sind. Wenn das geschwollene Gehirn die Schädelhöhle vollkommen ausfüllt, wird der das Organ sonst als mechanischer Schutz umgebende Liquormantel verdrängt.

Für das Bestehen einer Hirnschwellung spricht fernerhin das bei der akuten falschen Urämie nicht selten vorkommende klinische Bild des Hirndruckes, welches sich in Pulsverlangsamung, Kopfschmerzen und cerebralem Erbrechen äußert. Es kommt dabei manchmal auch zur Ausbildung einer Stauungspapille. Die Steigerung des Hirndruckes äußert sich weiterhin in der Zunahme des Liquordruckes, den man bei der Krampfurämie manchmal ganz beträchtlich gesteigert findet. Normalerweise wird im Liegen in der Lumbalgegend ein Liquordruck von etwa 15 cm Wassersäule gemessen, während beim Nierenkrampfleiden Liquordrucke von 60 und mehr Zentimeter vorkommen. Daß ein Hirnödem cerebrale Symptome verschiedenster Art machen kann, ist nicht verwunderlich, wenn man die anatomischen Verhältnisse bei der Sektion betrachtet. Es können Reiz- und Lähmungszustände in den ödematösen und unter erhöhtem Druck stehenden Zentren auftreten.

Eine Schädigung des Gehirns durch Hirnschwellung wäre noch in einer anderen Weise möglich. Nach Untersuchungen von STERN und GAUTIER können wir vermuten, daß die Ernährung des Gehirns anders erfolgt als die der übrigen Organe. Es sprechen Tatsachen dafür, daß ein Stoff nur dann an das Zentralnervensystem heranlangt, wenn er vorher durch den Liquor hindurchgeht. Substanzen, die an der sog. Blutliquorschranke, d. h. an den Liquorbildungsstellen im Blut zurückgehalten werden und nicht in den Liquor übertreten, haben auch keine Wirkung auf das Zentralnervensystem. Im Gehirn erfolgt also die Ernährung nicht direkt vom Blut aus, sondern auf dem Umweg vom Blut aus über den Liquor. Die Sauerstoffatmung macht dabei allerdings wohl eine Ausnahme. Es kann angenommen werden, daß bei einer Hirnschwellung die Liquorbewegung im Zentralnervensystem gestört ist. Der Liquor begleitet die in das Gehirn eindringenden Arterien in zylindermantelförmig die Gefäße umgebenden Gängen. Es kann durchaus vermutet werden, daß die um die Gefäße liegen-

den Liquormäntel bei Hirnschwellung derart komprimiert sind, daß die Liquorzirkulation beeinträchtigt wird. Hierdurch würde natürlich auch die Gehirnernährung geschädigt. Die Wegschaffung saurer Stoffwechselprodukte wird notleiden; so kann es zu lokalen Azidosen und Schädigungen der Zentren kommen. FRIEDEMANN und ELKELES versuchen neuerdings die Theorie der Ernährung des Gehirns über den Liquor durch Untersuchungen mit körperfremden Farbstoffen als unrichtig zu erweisen. Doch scheint mir das Verhalten von einigen völlig körperfremden Farbstoffen, die durch viele Experimente gestützte Lehre der Blutliquorschranke und der Bedeutung des Liquors für die Gehirnernährung nicht zu widerlegen. Es wird vielfach angenommen, daß der Liquor zum größten Teil vom Ventrikellinneren in die Hirnsubstanz eindringt. Wenn bei einer Hirnschwellung ein Verstreichen der Hirnventrikel und ein fast völliges Fehlen ihres Lumens vorliegt, so kann man sich sehr wohl vorstellen, daß die Liquorströmung von den Ventrikeln, also den Hauptbildungsstellen aus in die Hirnsubstanz hinein gestört ist. Es muß noch berücksichtigt werden, daß nicht nur die Liquorströmung, sondern auch die respiratorischen und pulsatorischen Liquor- und Hirnbewegungen bei einem stark gesteigerten intrakraniellen Druck leiden müssen. Die durch Atmung und Puls erzeugten rhythmischen Hirn- und Liquorbewegungen, die eine wesentliche Ursache für das Zustandekommen einer Liquorströmung darstellen (BECHER), müssen bei einer starken Hirnschwellung ganz beträchtlich gestört sein.

Die Hirnschwellung wirkt vielleicht noch in anderer Form schädigend ein. Bekanntlich geht das Inkret der Hypophyse nicht direkt ins Blut, sondern wird durch den Hypophysenstiel in den Liquor geleitet (LIVON, HERRING, CUSHING). Es ist möglich, daß bei einer hochgradigen Hirnschwellung der Abschluß aus der Hypophyse durch Kompression des Hypophysenganges gestört ist. Nach experimenteller Kompression des Hypophysenstieles und bei Hirntumoren mit Liquorstauung findet man im Hypophysenabfuhrweg hyaline Substanzen, die wahrscheinlich wirksame Stoffe aus der Drüse, deren Entleerung in den Liquor dann erschwert ist, darstellen. Wie CROWE, CUSHING und HOHMANS gezeigt haben, können nach Entfernung der Hypophyse Reflexsteigerungen und Krämpfe auftreten. Diese Tatsachen sind sehr beachtenswert, wenn auch ihre Bedeutung für die Pathogenese der akuten Pseudourämie durchaus noch hypothetisch ist. Ob sich irgendwelche ähnlichen Vorgänge bei der Größenzunahme der Hypophyse am Ende der Gravidität zu einer Zeit, in welcher die eklampthischen Krampfanfälle hauptsächlich auftreten, abspielen, ist unsicher, aber nicht ganz auszuschließen.

Von Bedeutung könnte es sein, zu wissen, wie sich während der Krampfurämie die *Durchlässigkeit* der *Blutliquorschranke* verhält. Ein Ansteigen der Permeabilität für solche Substanzen, die das Vergiftungsbild der echten Urämie erzeugen, kann bei der falschen Urämie nicht von Interesse sein. Akute Pseudourämie kann ohne jede Niereninsuffizienz und Retention harnpflichtiger Substanzen entstehen. Beim Nierenkrampfleiden scheint eine besondere Durchlässigkeit der Blutliquorschranke für das Chlorion vorhanden zu sein¹. LARSSON hat

¹ MONAKOW hat auf das Vorhandensein schwerer Veränderungen an den Plexus chorioideus beim urämischen Koma hingewiesen. Akut pseudourämische Erscheinungen sollen durch solche Veränderungen am Sekretionsapparat des Liquors zustande kommen. Die Ansicht MONAKOWS ist aber nicht bestätigt worden.

darauf hingewiesen, daß der Quotient Cl im Liquor: Cl im Serum bei der eklamp-tischen Urämie zunimmt. Die Zunahme beruht zum großen Teil darauf, daß der Chlorgehalt im Liquor größer wird. Wenn gleichzeitig noch eine gewisse Hypo-chlorämie bei einer Niereninsuffizienz mit Rest-N-Erhöhung besteht, so kann die Vergrößerung des Quotienten durch das Absinken des Chlorgehaltes im Serum noch beträchtlicher werden. Mehrere Autoren fanden zu einer Zeit, in der eine besondere Disposition zur Krampfurämie besteht, auch eine verstärkte Durchlässigkeit der Blutliquorschranke. So fand BENDA mit der Hämolysinreaktion, der Uraninmethode und der WALTERSchen Brommethode in der zweiten Hälfte der Gravidität, besonders während der Geburt, und zwar bei Erstgebärenden stärker als bei Mehrgebärenden, die Permeabilität der Meningen gesteigert. Über die Verhältnisse bei der akuten falschen Urämie bei nicht in der Gravidität auftretenden Nierenerkrankungen ist uns nichts bekannt. Ganz abgesehen von der Permeabilität der Blutliquorschranke ist aber die Tatsache, daß man den Liquorchlorwert bei der falschen Urämie nicht selten erhöht findet, von Interesse. Es handelt sich dabei nicht einfach um eine vermehrte Durch-lässigkeit der Blutliquorschranke, sondern um eine vermehrte Sekretion von Chlor in den Liquor hinein, da der Liquorchlorwert weit über dem Chlorwert des Serums liegt. Durch verstärkten Übertritt von Chlor in Gehirn und Liquor könnte die Hirnswellung und die Liquorsekretion mit entstehen und ver-stärkt werden.

AMBARD und STAHL machen auf eine Vermehrung des Blutchlors vor Aus-bruch der pseudourämischen Krämpfe aufmerksam. Mit Beginn der Krämpfe geht die Hyperchlorämie zurück. Im Liquor bleibt der Chloranstieg länger bestehen. Die Autoren halten es aber noch nicht für erwiesen, daß der Chlor-gehalt im Blut und Liquor bei der Entstehung der Krämpfe von Bedeutung ist.

Das Nierenkrampfleiden tritt überraschenderweise nicht selten dann ein, wenn bei einer akuten Glomerulonephritis Ödem ausgeschwemmt wird. Es kommt dann offenbar zu einem Wandern des Ödems von anderen Stellen des Körpers ins Gehirn hinein.

Man beobachtet die akute Pseudourämie sehr selten mal ohne Blutdruck-steigerung bei Nephrosen und zwar dann, wenn sehr starkes Ödem des Gesichtes besteht. Bei der Pathogenese spielt aber zweifellos außer dem Ödem der erhöhte Blutdruck eine große Rolle und zwar der blasse Hochdruck VOLHARDs mit allgemeiner Verengung der Arteriolen, den er als durch vasoaktive Substanzen, hämatogen bedingt ansieht. Der erhöhte Blutdruck, der oft vor dem Auftreten des Nierenkrampfleidens noch eine besondere Steigerung zeigt, kann in verschie-dener Weise auf das ganze Zustandsbild verschlechternd einwirken. Durch die Blutdrucksteigerung wird das an sich schon geschwollene Gehirn durch Dehnung größerer Arterien vor dem Hindernis im Kreislauf, den verengerten Arteriolen, noch vergrößert. Es kann nach dem Verhalten der kleinen Arterien am Augen-hintergrund angenommen werden, daß sich die Arteriolen des Gehirns an der allgemeinen, hämatogen bedingten Gefäßkontraktion beteiligen und daß dadurch die Neigung zu Hirnswellung auf Grund der schlechteren Durchblutung des Organs noch größer wird. Hinzu kommt noch, daß auch die kleinen Venen durch beim blassen Hochdruck im Blut kreisende Stoffe verengt werden, so daß eine Capillardrucksteigerung resultiert, die eine Exsudation ins Gehirn hinein auch noch begünstigt. Man findet fast immer die Augenhintergrunds-

arterien bei der akuten Pseudourämie eng und kann, wie bereits angedeutet wurde, annehmen, daß das Verhalten der Arteriolen im Gehirn selbst ähnlich ist.

Für das Entstehen einer Hirnschwellung können wir somit mehrere Faktoren verantwortlich machen: 1. Reichlicherer Übertritt von Chlor an den Liquorbildungsstellen in die Gehirnflüssigkeit und somit in die Hirnsubstanz hinein; 2. intracerebrale Capillardrucksteigerung durch Kontraktion kleiner Venen mit vermehrter Exsudation und 3. Ischämie durch Kontraktion der Arteriolen und dadurch bedingte kardiovaskuläre Ödemneigung im Sinne VOLHARDs. Eine nicht selten dabei bestehende Herzschwäche wird infolge Verlangsamung der Blutzirkulation den kardiovaskulären Faktor noch verstärken und auch die Exsudation durch Behinderung des Venenblutabflusses noch größer machen können.

Es muß angenommen werden, daß die pathogenetischen Faktoren, die das Ödem erzeugen, im Gehirn besonders stark sind. Es ist nicht leicht zu erklären, warum das so ist. Das Zustandekommen des Ödems im Gehirn wird durch den stärkeren Chlorübertritt in den Liquor begünstigt. Warum bei der akuten Pseudourämie der übrigens nicht regelmäßig gefundene vermehrte Chlorübertritt in den Liquor stattfindet, kann vorläufig nicht in befriedigender Weise erklärt werden. Da die größeren Arterien gedehnt werden, wird die Hirnschwellung bei einer Extrasteigerung des Blutdruckes noch zunehmen. Hirnschwellung und Hirnödeme sind nicht identisch.

Man beobachtet bei der akuten Pseudourämie oft eine gewisse Gedunsenheit des Gesichtes, die auch dann vorhanden ist, wenn sonst kein Ödem besteht. Anscheinend gehen Gehirnschwellung und Gesichtsoedem bei der akuten Form der falschen Urämie parallel. Bei einem Gesichtsoedem im Verlauf einer akuten Glomerulonephritis bestehen recht oft leichtere pseudourämische Symptome, besonders Kopfschmerzen. Man kann vermuten, daß eine Gehirnschwellung dabei mit vorhanden ist. Bei der Entstehung des Gesichtsoedems könnte man an einen sensibilisierenden Einfluß des Lichtes, wie beim Porphyrin, denken, wobei sich das Ödem ebenfalls an belichteten Stellen bemerkbar macht.

b) Blutdrucksteigerung.

Vor dem eklamptischen Anfall beobachtet man bekanntlich nicht selten eine besondere Steigerung des Blutdruckes. Diese Extrasteigerung des Blutdruckes wird von manchen schon als Folge der akuten falschen Urämie und von anderen als Mitursache der Symptome gedeutet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß bei epileptischen Anfällen Blutdrucksteigerungen mit auftreten können. NOTHNAGEL nahm beim epileptischen Anfall auch eine gleichsinnige Erregung des Vasomotorenzentrums an. CHAUFFARD beobachtete bei einer traumatischen Poncephalie im Stirnlappen, bei dem gehäufte epileptische Anfälle auftraten, vor jedem Anfall eine Blutdrucksteigerung. Man könnte daraufhin annehmen, daß die Extrasteigerung des Blutdruckes entsteht, wenn auch die den Blutdruck regulierenden Zentren in der Medulla oblongata durch den Hirndruck geschädigt werden.

VOLHARD meint aber, daß die prämonitorische Extrasteigerung des Blutdruckes kein eklamptisches Äquivalent und kein Frühsymptom des Hirndruckes darstellt. Nach VOLHARD entsteht die prämonitorische Blutdrucksteigerung nicht als Folge des beginnenden eklamptischen Anfalles, sie soll umgekehrt primär entstehen und dann mit zur Erzeugung des Anfalles beitragen. Der

Extraanstieg des Blutdruckes soll also eine Mitursache und nicht die Folge der anfallsweise auftretenden schweren Form der akuten Pseudourämie sein.

Tatsächlich wird aber durch Anämisierung der bulbären Zentren auch eine Blutdrucksteigerung von periodischem Charakter erzeugt, bei der das periodische CHEYNE-STOKESSche Atmen gleichzeitig mit auftreten kann. Es ist dabei doch möglich, daß eine Blutdruckerhöhung auch als Folge des Anfalles entsteht. VOLHARD meint aber, daß in dieser Weise periodische Schwankungen des Blutdruckes erzeugt werden könnten. Es ist denkbar, daß ein Extraanstieg des Blutdruckes mit Zunahme des allgemeinen Angiospasmus durch Verstärkung einer Hirnschwellung die pseudourämischen Symptome verschlechtern und ihre Entstehung begünstigen kann, und daß andererseits auch jeder den Blutdruck herabsetzende Faktor günstig auf die eklamptische Präurämie wirkt. Die Beobachtung CHARCOTS, daß die Krämpfe auch nach Gemütsbewegungen auftreten können, deutet VOLHARD in dem Sinne, daß die bei Affekten auftretende Blutdrucksteigerung die Ursache für das Zustandekommen von Krämpfen darstellt.

Es ist behauptet worden, daß möglicherweise doch eine Retention bestimmter Substanzen, insbesondere von Aminen, die Krampfurämie erzeuge. LICHTWITZ vertritt diese Auffassung und ist der Meinung, daß das häufigere Vorkommen der Krampfurämie bei Jugendlichen dadurch zustande komme, daß hier eine größere Krampfbereitschaft bei Retention bestimmter Gifte vorliegt, während diese Gifte bei Älteren andere Erscheinungen, insbesondere die Symptome der echten Harnvergiftung erzeugen können. Es trifft zu, daß die Krampfurämie mehr bei jüngeren Menschen eintritt, während die echte Harnvergiftung im Durchschnitt wohl ein höheres Alter bevorzugt. Das wird aber daran liegen, daß die akute Nephritis und die subchronische Verlaufsform VOLHARDS, die vorwiegend zur akuten Pseudourämie führen, ebenso wie die Eklampsie selbst, häufiger in jungen Jahren eintreten. Lange Jahre bestehende sekundäre Schrumpfnieren und auch genuine Schrumpfnieren führen infolge Ödem mangels viel seltener zur Krampfurämie. Da die akute Pseudourämie sicher ohne Niereninsuffizienz eintreten kann, sind wir nicht berechtigt, rein hypothetisch eine Retention von Aminen, deren chemischer Nachweis im Blut recht schwer oder sogar unmöglich ist, dabei anzunehmen.

Die akute falsche Urämie allein durch Hirnanämie infolge von Gefäßspasmen zu erklären, erscheint uns nicht richtig. Es wäre dann nicht einzusehen, warum die Krampfurämie besonders beim Bestehen von Ödem und Ödembereitschaft auftritt und in den langdauernden, ödemfreien Stadien der Schrumpfnieren meist fehlt. Gegen die von OPPENHEIMER und FISHBERG u. a. vertretende angiospastische Theorie spricht auch die starke und sehr prompte Abhängigkeit der Symptome von Kochsalz- und Wasserzufuhr. Dadurch können sie rasch erzeugt werden und durch Kochsalz und Wasserentziehung mit großer Sicherheit vermieden werden (VOLHARD, MACHWITZ und ROSENBERG). Die beträchtliche Liquordrucksteigerung, die Besserung nach Lumbalpunktion, das sicher nachgewiesene Hirnödem und das Auftreten einer Stauungspapille sprechen ebenfalls gegen eine angiospastische Pathogenese der akuten Pseudourämie. Insbesondere sind die Hirndrucksymptome des Nierenkrampfleidens nicht durch Gefäßspasmen, sehr wohl aber durch Hirnödem, Hirnschwellung und Liquordrucksteigerung zu erklären. Wenn Kranke mit akuter Pseudourämie auf einer Seite

liegen, können die Krämpfe halbseitig auf der anderen Seite eintreten (VOLHARD). Dann entwickelt sich das Hirnödem der Schwerkraft entsprechend in den tiefer gelegenen Partien des Gehirns. Die Tatsache spricht ganz für die Hirn-ödemtheorie. Dafür, daß bei der akuten, falschen Urämie die Symptome nicht in derselben Weise wie bei der chronischen Pseudourämie durch lokale Spasmen der Gehirnarterien entstehen, spricht noch die Tatsache, daß bei der akuten Form der Pseudourämie meist keine bleibenden Störungen durch Blutung oder Erweichung im Gehirn auftreten, was bekanntlich bei der chronischen Form der Pseudourämie im Anschluß an spastische Insulte nicht selten vorkommt. Nur selten treten nach einem pseudourämischen Krampfanfall Hirnblutungen auf.

Man beobachtet bei Schrumpfnieren manchmal Zustände, die als Mischformen von akuter und chronischer Pseudourämie aufgefaßt werden können. Dann findet man Symptome, die auf lokale Hirngefäßspasmen hinweisen, gleichzeitig mit Liquordrucksteigerung und Zeichen von Hirnödem.

3. Therapie der akuten Pseudourämie.

a) Prophylaktische Therapie, Behandlung der leichteren Form.

Was die Behandlung der akuten Pseudourämie, des Nierenkrampfleidens betrifft, so ist die Hauptsache hier die Verhütung des Zustandes. Seitdem die von VOLHARD angegebenen prophylaktischen Maßnahmen allgemein befolgt werden, wird die akute Pseudourämie nur noch selten beobachtet. Bei der akuten Nephritis müssen Blutdrucksteigerung, Ödem und Herzschwäche bekämpft werden. Das geschieht am wirksamsten durch Hunger- und Durstbehandlung. Drei, wenn möglich noch mehr Tage, dürfen die Patienten keine feste Nahrung und keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Bei Beginn der Fasten- und Durstkur muß für eine Entleerung des Darmes durch ein Abführmittel gesorgt werden. Symptome leichter Art der akuten falschen Urämie, die bei der akuten Nephritis oft vorhanden sind, Kopfschmerz, Flimmern vor den Augen, Benommenheit werden oft durch diese Therapie beseitigt. Wenn die Kopfschmerzen stärker werden, die Harnmenge abnimmt und der Blutdruck die bekannte Extrasteigerung aufweist, die uns das Eintreten schwerer akut pseudourämischer Erscheinungen anzeigt, muß man die Hunger- und Durstkur wiederholen und dann in besonders strenger Form durchführen. Von den Hunger- und Dursttagen geht man allmählich zu einer kochsalzfreien und flüssigkeitsarmen Diät über, die gleichzeitig arm an Stickstoff und Calorien sein muß. Wichtig ist es bei der akuten Nephritis, die Herzkraft auf der Höhe zu halten. Am besten verwendet man, wenn Herzinsuffizienz schon besteht, die intravenöse Strophanthintherapie.

b) Behandlung der schweren Form.

Zeigen sich die ersten Zeichen der schweren Form der akuten falschen Urämie, so kann man oft noch durch einen größeren Aderlaß und eine daran anschließende Lumbalpunktion das Eintreten der Krämpfe und anderer schwerer Symptome zu verhindern versuchen. Zur Herabsetzung des erhöhten Blutdruckes kann man Papaverin (0,04—0,06 per os oder subcutan) oder auch Pilocarpin (0,005 bis 0,01 subcutan) geben. Man kommt aber in der Regel auch ohne diese blutdrucksenkenden Maßnahmen, deren Wirkung nicht sicher ist, aus. Es kann ferner

noch Calciumchlorid in hypertonischer Lösung intravenös gegeben werden. Als Hauptsache bleibt aber die Hunger- und Durstbehandlung mit Aderlaß und Lumbalpunktion bestehen. Bei einer Lumbalpunktion darf man den Liquor nicht rasch herausfließen lassen. Vor der Lumbalpunktion gibt man den Patienten etwas Luminal, Brom, Chloralhydrat oder Somnifen. Man kann auch statt der Lumbalpunktion die Suboccipitalpunktion ausführen. Doch läßt sich dieser Eingriff nur bei ruhigen Patienten machen.

Wenn nun trotz aller vorbeugenden Maßnahmen doch akut pseudourämische Krämpfe auftreten, besteht die Behandlung jetzt auch in Aderlaß und Lumbalpunktion. Zunächst ist der Aderlaß auszuführen. Oft wird man bei diesen therapeutischen Maßnahmen die unruhigen und krampfenden Patienten festhalten müssen, um die Punktion überhaupt durchführen zu können. Wenn schon Krämpfe bestehen oder bestanden haben, soll man, wegen der Gefahr der Verletzung des verlängerten Marks, keine Suboccipitalpunktion machen. Beim Aderlaß kann man etwa 150—300 ccm Blut ablassen, bei großen, vollblütigen Individuen kann man noch mehr Blut entnehmen. Die Wirkung des Aderlasses beruht nicht etwa auf einer Entgiftung des Organismus; er wirkt günstig auf die Zirkulation durch Herabsetzung des Venendruckes und durch Verminderung der Blutmenge. Die Nierendurchblutung wird besser, das Gefäßsystem wird entlastet und die Zirkulation im ganzen Organismus gebessert. Durch die Herabsetzung des Venendruckes wird auch der intrakranielle Druck, insbesondere der Liquordruck, herabgesetzt. Bei der Lumbalpunktion läßt man den Liquor so lange langsam ab, bis der vorher meist stark erhöhte Druck den normalen Durchschnittswert von 10—15 cm Wasser erreicht hat. Manchmal muß man die Lumbalpunktion wiederholen. Die alarmierenden Symptome verschwinden oft rasch nach Aderlaß und Lumbalpunktion, die Krämpfe hören auf, das Sensorium wird frei, Störungen des Sehvermögens und der Motilität bilden sich zurück. Diese Therapie kann gelegentlich mal versagen; das ist dann verständlich, wenn eine Hirnswellung vorhanden ist, ohne daß im Liquor selber ein höherer Druck besteht. Dann kann die Lumbalpunktion keine Besserung erzeugen. Die Krämpfe können sich oft wiederholen und der Tod kann bei einem Zustand eintreten, der dem Status epilepticus gleicht.

Außer dieser Therapie kann man bei der akuten Form der falschen Urämie auch die von STROGANOFF für die Behandlung der Eklampsie vorgeschlagenen therapeutischen Maßnahmen in Anwendung bringen. Es ist aber nicht richtig, dabei auf die besonders wichtigen therapeutischen Faktoren wie Hunger- und Durstbehandlung, Herzbehandlung, Aderlaß und Lumbalpunktion zu verzichten. Die „STROGANOFF-Behandlung“ kann die anderen Maßnahmen nicht ersetzen, aber unterstützen. STROGANOFF hatte bekanntlich eine Behandlung bei der Eklampsie eingeführt, bei der die Erregbarkeit des Zentralnervensystems stark herabgesetzt wird. Das kann durch Chloralhydrat, Bromnatrium oder Luminal geschehen. Chloralhydrat kann man intravenös oder auch rectal geben. Intravenös injiziert man 2—3 g in 10%iger Lösung. Luminal gibt man 0,1—0,3 pro die mehrere Tage lang. Somnifen kann man statt dessen auch verwenden. Vom Bromnatrium verabreicht man 3—5mal täglich 1g. Die „STROGANOFF-Therapie“ kann, wenn sie mit den erwähnten wichtigen Maßnahmen kombiniert wird, leichte akute pseudourämische Erscheinungen zum Verschwinden bringen und auch mit zur Verhütung der schwereren Symptome beitragen. Man kann aber

die „STROGANOFF-Therapie“ neben Aderlaß und Lumbalpunktion auch in Anwendung bringen, wenn schwerere akut pseudourämische Symptome wie Krampfanfälle, Sehstörungen, Lähmungen, schwerere Beeinträchtigung des Bewußtseins schon eingetreten sind. Nach BESSAU lassen sich die schweren akut pseudourämischen Symptome durch genügend große Schlafmittelgaben verhindern. Die Patienten schlafen sich gesund.

Wenn bei akut pseudourämischen Erscheinungen die Harnsekretion gering ist oder überhaupt Anurie besteht, kommt es zur Kombination mit akuter echter Urämie. Dann muß man die Diurese wieder in Gang bringen; man kann das durch Diathermie der Nieren, durch Röntgenbestrahlung der Nierengegend und besonders durch Dekapsulation erreichen. Wir kommen auf die Bekämpfung der Anurie noch bei der Therapie der akuten echten Urämie zu sprechen.

Wenn jede Behandlung der akuten Pseudourämie versagt, kann man versuchen, den erhöhten Hirndruck durch operative Freilegung des Gehirns, durch Palliativtrepanation des Schädels mit Spaltung der Dura mater zu senken. Man kann aber fast immer auf diesen schweren operativen Eingriff verzichten. Die Trepanation wurde bekanntlich von dem Gynäkologen ZANGEMEISTER einigmal erfolgreich bei der Eklampsie durchgeführt.

c) Therapie mit Infusionen von Salzlösungen.

Zur Bekämpfung der akuten Form der falschen Urämie ist weiterhin der Vorschlag gemacht worden, nach Aderlaß und Lumbalpunktion eine isotonische Kochsalzlösung intravenös zu geben. Diese Behandlung steht aber in Widerspruch zu der zweifellos wirksamen völligen Kochsalzentziehung zur Verhütung der akuten Form der Pseudourämie. Nur selten steigert eine Kochsalzinfusion die Harnsekretion und wirkt nützlich. Häufiger ist eine schädliche Wirkung, und daher rate ich, von Kochsalzinfusionen bei der Behandlung der akuten falschen Urämie ganz abzusehen. MACHWITZ und ROSENBERG haben beobachtet, daß nach intravenöser Injektion isotonischer Kochsalzlösung pseudourämische Krampfanfälle auftreten. Wenn man bei Neigung zu akuter Pseudourämie einen Liter physiologische Kochsalzlösung intravenös gibt, so kommt es so gut wie immer zum urämischen Krampfanfall. Manchmal wirkt intravenöse Injektion von 4,5%iger Dextroselösung günstig. Wenn man diese Therapie versuchen will, muß man die Flüssigkeit sehr langsam infundieren und nicht große Mengen davon geben. Man kommt aber auch ohne die erwähnte Dextroseinjektion aus. Die Gefahren sind dabei geringer als bei der Infusion von Kochsalzlösungen.

In letzter Zeit ist von amerikanischen Autoren der Vorschlag gemacht worden, das Hirnödem osmotisch zu bekämpfen. Wenn man in das Gefäßsystem hypertensive Lösungen infundiert, gibt das ödematöse Gehirn Flüssigkeit in das Blut hinein ab. Man kann so das Hirnvolumen vermindern. Zur Ausführung dieser Therapie verwendet man Kochsalz-Natriumbicarbonat oder Dextrose in hypertensiven Lösungen. Man gibt aber von den hypertensiven Lösungen dann nur kleine Mengen und injiziert sie sehr langsam und vorsichtig intravenös. OSMANN spritzt 40 ccm 30%iger Kochsalzlösung intravenös ein. Ich rate, statt des Kochsalzes lieber Dextrose zu nehmen; man kann dieselben Mengenverhältnisse verwenden, kann aber auch von einer 20%igen Dextroselösung größere Mengen, etwa 80 ccm, geben. Bei dieser Behandlung können die Krampfanfälle und die Bewußtlosigkeit bei der akuten Pseudourämie schnell aufhören. Man soll

diese Therapie aber erst in Anwendung bringen, wenn Aderlaß, Lumbalpunktion und die anderen bewährten therapeutischen Maßnahmen, Hunger-, Durst-, Herztherapie und STROGANOFF-Behandlung versagt haben. In ganz refraktären Fällen rate ich aber, die osmotische Therapie doch eher zu versuchen als die Trepanation.

Von BLACKFAN und HAMILTON ist in letzter Zeit vorgeschlagen worden, Magnesiumsulfat in 1%iger Lösung zur Bekämpfung der akuten Pseudourämie intravenös zu verwenden.

Man injiziert sehr langsam größere Mengen von 1%iger Lösung des wasserfreien Salzes intravenös. Es sollen 10—20 ccm der Lösung auf 1 kg Körpergewicht gegeben werden. Die Geschwindigkeit der Injektion soll so sein, daß in der Minute 2 ccm in die Vene einfließen. Man braucht dazu eine besondere Vorrichtung, einen Zylinder mit Schlauch, dessen Weite beliebig verändert werden kann. Der Zylinder muß schmal und graduiert sein, so daß man sehen kann, wieviel in der Minute intravenös einfließt. Die infundierten Mengen sind groß, und die Injektion nimmt daher längere Zeit in Anspruch. Das ist ein Nachteil, da unruhige Kranke und besonders Kranke, die Krampfanfälle haben, nur schwerlich solange stillgehalten werden können. Man kann die Injektion also nur dann machen, wenn der Patient ziemlich ruhig ist.

Man kann neben der intravenösen Injektion Magnesiumsulfat noch in konzentrierter Lösung rectal und per os geben. Da die injizierte Lösung nicht hypertonic ist, erfolgt die manchmal eintretende günstige Wirkung nicht auf osmotischem Wege, es muß sich vielmehr um eine direkte pharmakologische, und zwar erregbarkeitsherabsetzende Wirkung des Magnesiums handeln. Man muß natürlich bei der Magnesiumtherapie auf die Atmung achten und bei Störungen Calcium geben. Ich glaube nicht, daß die Magnesiumbehandlung die Therapie der akuten Pseudourämie wesentlich bereichert, man sollte sie nur da in Anwendung bringen, wo die anderen bewährten Maßnahmen versagen.

Manchmal beobachtet man bei der akuten Pseudourämie eine Erschwerung der Atmung, die Patienten können cyanotisch werden, besonders dann, wenn die Atmung längere Zeit durch Krämpfe behindert ist. Dann muß man zur Anregung der Atmung Lobelin geben.

B. Chronische Pseudourämie.

1. Symptomatologie der chronischen Pseudourämie.

a) Vorkommen.

Die Erscheinungen der chronischen Form der Pseudourämie erinnern bis zu einem gewissen Grade an die Symptome der akuten Pseudourämie. Es werden jedoch die alarmierenden Krampfanfälle der akuten Pseudourämie bei der chronischen Form viel seltener beobachtet. Bei der letzteren treten Lähmungserscheinungen mehr in den Vordergrund als motorische Reizerscheinungen. Die chronische Pseudourämie kann bei allen chronischen Nierenkrankheiten, die mit Blutdrucksteigerung einhergehen, vorkommen. Wir beobachten die Symptome der chronischen Pseudourämie aber nicht nur bei den Nierenerkrankungen, bei dem der blasse Hochdruck VOLHARD'S besteht. Die chronische falsche Urämie kommt auch bei der essentiellen Hypertonie und bei der benignen Nierensklerose, also bei Zuständen, bei denen der rote Hochdruck besteht, vor. Der Symptomen-

komplex der chronischen Pseudourämie wird in erster Linie bei der malignen Sklerose beobachtet. Wir nehmen mit VOLHARD an, daß bei der malignen Sklerose der Mechanismus des blassen Hochdrucks zu demjenigen des roten Hochdrucks hinzugekommen ist. Wenn wir den Mechanismus der Blutdrucksteigerung berücksichtigen, so können wir nach den grundlegenden Untersuchungen von BÖGER und WEZLER drei verschiedene Formen der Entstehung der Blutdrucksteigerung unterscheiden. Zunächst ist eine Blutdrucksteigerung durch Zunahme des Minutenvolumens möglich. Fernerhin entsteht Blutdrucksteigerung durch Zunahme der peripheren Widerstände der Strombahn. Dieser Widerstandshochdruck kommt aber nicht nur durch einen Angiospasmus der Arteriolen oder durch Engerwerden der Capillaren und evtl. auch der kleinen Venen zustande. Ein Widerstandshochdruck wird auch beim Verschluß zahlreicher arteriovenöser Anastomosen eintreten. An dritter Stelle ist eine Blutdrucksteigerung durch Änderung der Elastizität der großen Arterien möglich. Der Elastizitätsfaktor spielt besonders beim roten Hochdruck eine Rolle, während der Widerstandshochdruck vorwiegend bei blassem Hochdruck gegeben ist.

Bei jeder länger dauernden Blutdrucksteigerung können Symptome der chronischen Pseudourämie auftreten. Da diese Form der Urämie mit Harnvergiftung gar nichts zu tun hat und die Unabhängigkeit der Symptome von einer Niereninsuffizienz allgemein anerkannt ist, sollte man den Ausdruck Pseudourämie für das Krankheitsbild lieber ganz fallenlassen. Da die Symptome vorwiegend cerebraler Natur sind, könnte man das Krankheitsbild als Hochdruckencephalopathie oder als angiospastische Encephalopathie bezeichnen (BECHER).

b) Allgemeinsymptome.

Bei der chronischen falschen Urämie beobachtet man zunächst Allgemeinsymptome wie Schwindel, Flimmern vor den Augen, Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit. Zu diesen Symptomen können Ausfallserscheinungen hinzukommen, Amaurose, Aphasien, Astereognosien, Hörstörungen, ferner transitorische Hemi- und Monoplegien. Diese Ausfallserscheinungen sind in der Regel vorübergehender Natur. Weiterhin treten Veränderungen der Atmung auf, die mit der tiefen Atmung der echten Urämie gar nichts zu tun haben, wir kommen darauf noch ausführlich zu sprechen. Ferner werden psychische Veränderungen, besonders depressive, reizbare Gemütsverstimmung beobachtet. Die Symptome der chronischen Pseudourämie sind im allgemeinen nicht so schwer wie die Erscheinungen der schweren Form der akuten eklamptischen Pseudourämie. Das ganze Krankheitsbild erscheint leichter wie das Bild des akut pseudourämischen Krampfes. Allerdings werden die Patienten und ihre Umgebung von den transitorischen Amaurosen und Hemiplegien doch sehr in Angst versetzt. Tiefes Koma, wie es bei der schweren Form der akuten Pseudourämie öfter vorkommt, ist bei der chronischen Pseudourämie seltener und tritt erst in schweren Stadien kurz vor dem Tode auf. Trotzdem ist die Prognose bei der chronischen Form der Pseudourämie ungünstiger als bei der akuten Form. Lange anhaltende Besserungen kommen vor, vollständige Heilung ist aber bei der chronischen Pseudourämie nicht möglich, da die mit lang dauernder Blutdrucksteigerung einhergehenden Grundkrankheiten unheilbar sind. Die chronische Pseudourämie dauert viel länger als die akute Form, sie kann sich mit wechselnder Stärke und Ausbildung der Symptome über viele Monate, ja selbst über Jahre hinaus, erstrecken.

Wie bei der akuten Pseudourämie, so beobachten wir auch bei der chronischen Form besonders Kopfschmerzen und außerdem Flimmern vor den Augen und Schwindelzustände. Der Kopfschmerz tritt manchmal nachts stark auf. Bei anderen Fällen ist er besonders am Morgen intensiv ausgebildet. Er erinnert an die syphilitischen Kopfschmerzen oder auch an eine Migräne, wenn er halbseitig auftritt. Wenn bei der hypertonen Encephalopathie sehr heftige Kopfschmerzen bestehen, soll man an die Möglichkeit denken, daß gleichzeitig Symptome und Zeichen der akuten falschen Urämie vorhanden sein könnten. Gelegentlich beobachtet man dann eine gewisse Liquordrucksteigerung und eine Besserung der Kopfschmerzen nach Lumbalpunktion. Die beiden verschiedenen Formen der falschen Urämie, die akute Pseudourämie und die chronische Hypertonikerencephalopathie sind selten auch mal bei demselben Patienten gleichzeitig vorhanden. Es muß betont werden, daß der Kopfschmerz beim chronischen roten und blassen Hochdruck VOLHARDs meist kein echt urämisches, sondern ein pseudourämisches Symptom ist.

Bei der chronischen Hochdruckencephalopathie kommt manchmal Neigung zu heftigem Nasenbluten vor. Es können sich auch bei der chronischen Pseudourämie Extrasteigerungen des Blutdrucks, besonders vor dem Auftreten von Verschlimmerungen einstellen. Manchmal wird über neuralgische und myalgisch-rheumatische Schmerzen in den verschiedensten Gegenden des Körpers geklagt. Wadenkrämpfe, das Phänomen des toten Fingers und intermittierendes Hinken werden auch ab und zu bei dem chronischen Krankheitsbild beobachtet. Parästhesien verschiedenster Art werden gelegentlich von den Patienten geklagt. Beim Phänomen des toten Fingers handelt es sich um ein anfallsweises Bläßwerden der Finger, der Hand oder auch der Zehen. Die Ursache sind Gefäßspasmen in den betreffenden Körperteilen. Die Hände und Zehen können nach anfänglichen, unangenehmen Sensationen unempfindlich und steif werden. Die Patienten haben manchmal dieses Symptom, bevor sie von ihrem Hochdruck etwas gemerkt haben, und geben an, durch warme Hand- und Fußbäder das Leiden schon lange behandelt zu haben.

c) Transitorische Ausfallserscheinungen.

Neben den Allgemeinsymptomen treten bisweilen die transitorischen Ausfallserscheinungen besonders in den Vordergrund. Wir erwähnten bereits rasch vorübergehende Lähmungen. Diese pseudourämischen Insulte sind bisweilen nur gering ausgebildet und können sich in einer schnell wieder vorübergehenden Monoplegie, einer Schwäche in einem Bein oder einem Arm oder in einer Facialislähmung vom zentralen Typ mit Freibleiben des Stirnastes äußern. Man beobachtet aber auch bei der chronischen Pseudourämie vollständige Hemiplegien. Die Symptome verlaufen dabei in ähnlicher Weise wie bei einer Thrombose einer Hirnarterie. Die Entwicklung der Symptome braucht eine gewisse Zeit, die Erscheinungen treten nicht schlagartig auf wie bei einer Hirnblutung oder Hirnembolie. Das Bewußtsein bleibt erhalten; wir erwähnten bereits, daß völliges Koma bei der chronischen Pseudourämie seltener vorkommt als bei der akuten Form der falschen Urämie. Nach relativ kurzer Zeit, etwa nach $\frac{1}{4}$ Stunde, in manchen Fällen aber auch erst nach mehreren Stunden oder nach einem Tage, bilden sich die Lähmungserscheinungen wieder vollständig zurück. Der pseudourämische, transitorische Insult kann sich jedoch wiederholen.

Schließlich kann es aber auch zu einer Blutung oder einer Erweichung kommen. Wenn die durch vorübergehende Angiospasmen im Gehirn auftretenden transitorischen Insulte sich wiederholen, kann die zunächst rein funktionelle Störung auch mal zu einem Dauerschaden führen; wir kommen bei der Pathogenese darauf zu sprechen. Man soll bei solchen transitorischen Lähmungen die Prognose nicht unbedingt günstig stellen. Es kann eine zentrale Lähmung mit anatomischem Befund, Blutung oder Erweichung danach auftreten; die Störungen sind dann natürlich weitgehend irreparabel.

Ähnliches läßt sich von den Ausfallserscheinungen auf anderen Gebieten sagen. Es gibt auch transitorische Amaurosen, Astereognosien und Hörstörungen. Ein völliger bleibender Ausfall der Funktion kommt aber nicht vor. Gelegentlich beobachtet man beim chronischen Hochdruck auch an das Krankheitsbild des Parkinsonismus erinnernde Starrezustände. Auch hierbei werden als Ursache durch Angiospasmen bedingte Durchblutungsstörungen der betreffenden Gehirnteile, die dann dauernde Störungen zur Folge haben können, in Betracht kommen. Auf dieselbe Weise können bei anderer Lokalisation Zustandsbilder entstehen, die eine multiple Sklerose vortäuschen. Es scheinen durch entsprechend gelegene angiospastische Hirndurchblutungsstörungen auch schwere zentrale Beeinträchtigungen der Wärmeregulation zustande zu kommen. Erhebliche Temperatursteigerung bis 42° , sehr wahrscheinlich zentral bedingt, ist beim Hochdruck beobachtet worden (unveröffentlichte Beobachtung aus der I. Med. Klin. München, Prof. STEPP).

d) Störungen der Atmung.

Bei der chronischen Pseudourämie kommen nicht selten Störungen der Atmung vor, die von der tiefen Atmung der echten Urämie streng getrennt werden müssen. Bei der Hochdruckencephalopathie tritt die Atemnot entweder in der Form von richtigen nächtlichen Asthma cardiale-Anfällen auf, oder sie zeigt den Charakter der sog. centrogenen Dyspnoe mit Neigung zum Übergang in die periodische CHEYNE-STOKESSche Atmung. Die im Sinne des Asthma cardiale aufzufassende Dyspnoe weist alle Besonderheiten dieses Zustandsbildes auf. Sie äußert sich zunächst in leichtem nächtlichen Husten, bei weiterer Verschlimmerung kommt dann die Atemnot hinzu, die zu Lungenödem führen kann, wenn sie nicht vorher durch Herzbehandlung gebessert wird. Charakteristisch für diese Atemstörung, die beim chronischen roten und auch beim blassen Hochdruck nicht selten ist, ist die Beeinflußbarkeit durch Herzmittel und Flüssigkeitsentziehung (VOLHARD). Bei der chronischen Pseudourämie gibt es auch Anfälle von Atemnot, die nicht kardial, sondern centrogen, durch Gefäßspasmen im Atemzentrum bedingt sind (STRAUB). Diese centrogene Dyspnoe kann in CHEYNE-STOKESSches Atmen übergehen. Das CHEYNE-STOKESSche Atmen, dessen Entstehung im Pathogenesekapitel auseinandergesetzt wird, ist durch die Periodizität der Atmung gekennzeichnet. Es läßt sich von der tiefen Atmung des echten Urämikers so gut wie immer unterscheiden. Die tiefe Atmung kann auch bei der echten Urämie zeitweise aussetzen, es fehlt aber das periodische, charakteristische An- und Abswellen der CHEYNE-STOKESSchen Atmung. Die Kranken verändern sich manchmal bei dem kontinuierlichen Größerwerden der Atemexkursionen vollkommen, sie kommen, wenn sie in der Atempause bewußtlos waren, öfter wieder zum Bewußtsein, können sprechen und sich bewegen, der Blutdruck steigt, die Pupillen werden weit, während dann in der

Phase der abnehmenden Atemgröße und der Apnoe das Bewußtsein eingeengt und schließlich völlig verlorengelht, wobei Blutdruck und Pupillengröße geringer werden und die Patienten eine Zeitlang wie tot daliegen können. Es gibt auch CHEYNE-STOKESSches Atmen mit dauerndem Bewußtseinsverlust auch in der Atempause. Die Prognose ist dann ungünstig.

e) Psychische Veränderungen.

Psychische Veränderungen spielen bei keiner anderen Form der Urämie eine so bedeutende Rolle wie bei der chronischen Pseudourämie. In erster Linie muß hier das Auftreten von Affektpsychosen erwähnt werden, welche lange Zeit anhalten können. Depressive Zustände sind häufiger als manische. Die Kranken werden von Unlustgefühlen und innerer Unruhe geplagt. Die Neigung zu Selbstvorwürfen und Selbstanschuldigungen, die bei der endogenen Depression typisch ist, besteht bei depressiven Verstimmungen der Hochdruckkranken nicht. Manche Patienten sind ängstlich und glauben alle möglichen inneren Krankheiten zu haben, andere sind mehr erregt. Bisweilen sind die psychischen Veränderungen in geringerem Maße ausgesprochen. Leute, die früher vernünftig und ruhig waren, erscheinen schwer umgänglich, reizbar, neigen zu Affektausbrüchen, oder aber sie werden apathischer, interesseloser und klagen über Gedächtnisschwäche und besonders über Störungen der Merkfähigkeit. Die depressiv apathische Gemütsverstimmung des Patienten mit chronischer Pseudourämie läßt sich fast immer von der Interesselosigkeit und Apathie der Kranken mit echter Urämie unterscheiden. Bei der chronischen Pseudourämie besteht nicht die dauernde Schläfrigkeit, und es ist auch die Aktivität nicht so stark gelähmt, wie bei den völlig passiven, dahin dösenden Kranken mit echter Urämie. Sinnestäuschungen und Wahnvorstellungen kommen gelegentlich auch vor. Manische Zustände als Zeichen einer Hochdruckencephalopathie sind, wie erwähnt, seltener als depressive Zustände; wenn sie einmal vorkommen, wird die Behandlung solcher Kranken in einer inneren Klinik außerordentlich erschwert. Regelrechte Tobsuchtsanfälle können sich einstellen, so daß die Leute dann ganz besonders bewacht werden müssen. Erwähnt sei noch, daß bei den Affektpsychosen der chronischen Pseudourämie die Suicidneigung relativ gering ist. Gelegentlich sieht man periodische Zustände von Desorientiertheit, die manchmal ganz plötzlich einsetzen, um nach einiger Zeit wieder zu verschwinden. Wir beobachteten eine Patientin, die vorher psychisch normal war und nach ihrem Mittagschlaf plötzlich behauptete, eben vom Schwimmen aus dem Main zu kommen und dann bei ihrer Behauptung blieb, obwohl wir ihr schon auf Grund der kalten Jahreszeit die Unwahrscheinlichkeit ihrer Aussage vorhielten. Sie war unbelehrbar und gab erst nach einiger Zeit ihre Annahme auf, um dann weiterhin zwischen guten und auch für die Umgebung erträglichen Tagen Tage mit schwerer Erregbarkeit und Verstimmung zu haben. Der Unerfahrene ist manchmal geneigt, die Psyche solcher Leute als Zeichen von Disziplinlosigkeit und schlechter Erziehung aufzufassen, was natürlich völlig falsch ist. Die psychischen Symptome können flüchtig sein wie die anderen auch, sie können durch Behandlung mit salzfreier Diät, mit Aderlassen und mit der Kräftigung des Herzens zurückgehen, sofern ihnen nicht eine regelrechte Hirnarteriosklerose als Ursache zugrunde liegt, die therapeutisch schwerer angreifbar ist und noch länger dauernde psychische Veränderungen im Gefolge hat.

Es gibt Patienten mit chronischer Pseudourämie, bei denen eine der Hauptsymptomgruppen, transitorische Ausfallserscheinungen, Atmungsstörungen und psychische Störungen, ganz im Vordergrund steht. So kann man Patienten beobachten, bei denen die psychischen Veränderungen das Krankheitsbild ganz vorwiegend beherrschen. Andere Kranke zeigen in erster Linie die Störungen der Atmung und bei einer dritten Gruppe können die lokalen Ausfallserscheinungen, insbesondere die angiospastischen Insulte besonders auffallen. Man kann daher bei der chronischen Pseudourämie eine mehr psychische Form, eine dyspnoische und eine apoplektiforme Form unterscheiden. Es muß allerdings betont werden, daß Kombinationen dieser drei Formen häufig sind. Trotzdem scheint mir eine solche Abgrenzung zweckmäßig.

f) Verlauf, Kombination mit anderen Formen der Urämie.

Das vielgestaltige Bild der chronischen Pseudourämie kann sich in der geschilderten Weise über Monate und Jahre hin erstrecken. Bei richtiger Behandlung, gelegentlich aber auch spontan, können beschwerdefreie Zeiten von längerer Dauer eintreten. Es kann aber jederzeit auch zu ernsteren Komplikationen kommen; schwere Herzinsuffizienz, organische Insulte, CHEYNE-STOKES-sches Atmen, welches, wenn es mit starker Bewußtseinstörung einhergeht als prognostisch schlechtes Zeichen aufzufassen ist, können eintreten.

Es kann auch, besonders bei malignen Sklerosen, zu einer Kombination von chronischer Pseudourämie mit echter Urämie kommen. Die Kranken gehen dann in der Regel schon zugrunde, wenn die Niereninsuffizienz noch gar nicht hochgradig ist. So sieht man maligne Sklerosen schon bei einem Grad der Retention von harnfähigen Substanzen sterben, der bei sekundären Schrumpfnieren noch ohne stärkere Beschwerden ertragen wird. Man kann dann schwer entscheiden, ob die Patienten durch die Niereninsuffizienz oder infolge der chronischen Pseudourämie sterben. Man sieht auch Kranke mit chronischer Pseudourämie ohne nennenswerte Niereninsuffizienz zugrunde gehen. Die Patienten sterben meist an den Hirnveränderungen, Erweichungen und Blutungen. Die Niereninsuffizienz kann so gering sein, daß man sie allein als Folge einer Herzinsuffizienz (Stauungsniere) auffassen kann. Man kann auch vermuten, daß, wenn echte Urämie und chronische Pseudourämie gleichzeitig bestehen, das Zentralnervensystem infolge der angiospastisch erzeugten Durchblutungsstörungen empfindlicher gegen die urämischen Gifte wird, und daß es leichter zu lokalen Gewebsazidosen kommt als beim Fehlen von Gehirndurchblutungsstörungen.

Manchmal beobachtet man Krankheitsbilder, die man als eine Kombination von akuter und chronischer Pseudourämie auffassen könnte. Es kann zum Auftreten epileptiformer Krämpfe kommen. Im allgemeinen ist dann das Krankheitsbild doch nicht so alarmierend wie bei der akuten Pseudourämie. Bei den Krampfanfällen findet man auch den Liquordruck erhöht, wenn auch nicht so stark wie bei einer akuten Form der Pseudourämie. Ob man nun hier von einer Kombination von akuter und chronischer Pseudourämie sprechen will, oder ob man sich lieber folgendermaßen ausdrückt: Gelegentlich kommen auch bei der chronischen Pseudourämie Krampfanfälle vor, ist letzten Endes gleich. Wir können annehmen, daß die Ursache der Krampfanfälle auch dann Hirnödem mit intrakranieller Drucksteigerung ist. Auch bei diesen Krämpfen

wirkt Aderlaß und Lumbalpunktion günstig. Wenn bei einem solchen Zustandsbild gleichzeitig noch stärkere Niereninsuffizienz besteht, was bei der malignen Sklerose mal vorkommen kann, so könnte man dann von einer Kombination von allen drei Formen der Urämie sprechen.

2. Pathogenese der chronischen Pseudourämie.

a) Lokale Angiospasmen im Gehirn bei chronischem Hochdruck.

Die chronische Form der Pseudourämie kann ohne Niereninsuffizienz bestehen, sie hängt nicht mit einer Retention harnpflichtiger Substanzen zusammen. Die Symptome treten bei einer länger dauernden Blutdrucksteigerung auf und erstrecken sich über lange Zeit hinweg. Während bei der akuten falschen Urämie Blutdrucksteigerung im Sinne des blassen Hochdrucks und renales Ödem von kausaler Bedeutung sind, muß bei der chronischen Pseudourämie der Blutdrucksteigerung allein die wesentliche pathogenetische Bedeutung zugeschrieben werden. Allerdings kann man nicht die Blutdrucksteigerung direkt verantwortlich machen, sondern vielmehr die beim Bestehen einer Blutdrucksteigerung auftretende Krampfneigung kleiner Arterien. Solche lokalen Angiospasmen beobachtet man am Augenhintergrund. Man kann ihr Auftreten im Gehirn mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Neben der Blutdrucksteigerung spielt die Insuffizienz des hypertrophischen Herzens als pathogenetisches Moment noch eine gewisse Rolle. Dem Hirnödem muß dagegen bei der chronischen Pseudourämie nur eine untergeordnete oder überhaupt keine kausale Bedeutung zugeschrieben werden. Man muß vielmehr lokale und allgemeine Kreislaufstörungen, besonders Angiospasmen im Gehirn als die wesentliche Ursache der chronisch pseudourämischen Phänomene ansehen. Es kann dabei auch eine allgemeine Ischämie von einer gewissen pathogenetischen Bedeutung sein bei solchen chronischen pseudourämischen Zuständen, die beim blassen Hochdruck bestehen. Wir nehmen an, daß lokale Ischämien im zentralen Nervensystem, durch Angiospasmen bedingt, die Symptome zum größten Teil erzeugen. Die Gefäßkrämpfe können bei der essentiellen Hypertonie, beim chronisch blassen Hochdruck, aber auch bei Gehirnarteriosklerose auftreten. Die Durchblutungsstörungen werden bei Abnahme der Herzkraft stärker. Man kann annehmen, daß bei ungestörter Herzleistung noch eher die Blutung in einem Gefäßgebiet mit Angiospasmen erzwungen wird, als beim Bestehen einer Herzschwäche. Die Angiospasmen im Gehirn kann man in Parallele zu Gefäßspasmen in anderen Körpergebieten, z. B. zu Gefäßkrämpfen in der Unterextremität, im Splanchnicusgebiet und im Bereich der Coronararterien setzen. Die frühere Auffassung, daß Gefäßkrämpfe ganz allgemein die Ursache jeder Form von Urämie seien (OSTHOF, PAL, FORLANINI, VAQUEZ), kann natürlich nicht aufrechterhalten werden. Erwähnt sei hier eine Annahme von ROSENSTEIN, der meinte, daß durch eine Retention von harnfähigen Substanzen eine Kontraktion der Gehirngefäße verursacht würde. Die Anämie bestimmter Zentren sollte dann die Symptome erzeugen. Die Annahme kann in dieser Form nicht zutreffend sein, da die chronische Pseudourämie ohne jede Niereninsuffizienz bestehen kann. Die Symptome der chronischen Pseudourämie können sich sogar entwickeln, ohne daß Zeichen einer Nierenerkrankung bestehen, so beim essentiellen Hochdruck. Auch bei der chronischen Bleivergiftung und bei der Hirnarteriosklerose sieht man ähnliche Krankheitsbilder.

Die Unabhängigkeit der Symptome von dem Bestehen einer Niereninsuffizienz, ja sogar vom Bestehen einer Erkrankung der Niere, sollte uns veranlassen, für den Symptomenkomplex die Bezeichnung Urämie vollständig fallen zu lassen. Auch der Ausdruck Pseudourämie ist, von diesem Gesichtspunkt betrachtet, nicht glücklich gewählt.

Daß bei der chronischen Pseudourämie, oder wie man besser sagt, bei der Hypertonikerencephalopathie, dem Hirnödem keine wesentliche und in den meisten Fällen überhaupt keine Bedeutung in pathogenetischer Hinsicht zukommt, erkennt man an dem Fehlen von klinischen Zeichen eines intrakraniellen Druckanstieges und an dem Fehlen einer Liquordrucksteigerung. Warum es zu den lokalen Gefäßspasmen im Gehirn, die wir mit VOLHARD als die Ursache der Pseudourämie ansehen, kommt, ist noch nicht geklärt. Bei den cerebralen Gefäßspasmen besteht nicht immer eine Arteriosklerose. Die Gefäßspasmen können sich an gesunden Gefäßen abspielen. Es ist die Auffassung vertreten worden, daß die Arteriosklerose, die man bei vielen Hochdruckkranken findet, sich als Folge der Blutdrucksteigerung entwickelt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß bei vielen Fällen von Pseudourämie der Cerebralsklerose, die öfter dabei besteht, eine gewisse pathogenetische Bedeutung zuzuschreiben ist. Die chronische Pseudourämie kommt aber auch ohne Gehirngefäßarteriosklerose vor. Der Vergleich des Krankheitsbildes mit der Angina pectoris, mit der ORTNERschen Dyspraxie und mit dem intermittierenden Hinken ist insofern nicht ganz zutreffend, als bei diesen Zuständen die Gefäßspasmen unabhängig von einer Blutdrucksteigerung auftreten. Hirngefäßspasmen entstehen besonders beim erhöhten Druck. Wir müssen das als Erfahrungstatsache vorausschicken, ohne diese Beobachtung weiter erklären zu können. Wir sehen, daß das Gefäßsystem sich bei einer Blutdrucksteigerung in mancher Hinsicht anders als in der Norm verhält. Das Gefäßsystem weist dann besondere Reaktionen und eine gesteigerte Erregbarkeit auf. So kann eine vorübergehende Behinderung der Blutdurchströmung beim Hochdruck zu einer langdauernden Kontraktion der kleinen Arterien führen, während man beim Fehlen einer Blutdrucksteigerung nach einer vorübergehenden Durchblutungsstörung gerade umgekehrt eine Gefäßdilatation findet (WESTPHAL). Diese Beobachtungen sind indessen noch nicht eindeutig erwiesen (ROTSCHILD).

Durch vorübergehende Störungen der Blutversorgung bestimmter Stellen des Gehirns erklären wir zunächst die sog. angiospastischen Insulte, d. h. die bei der chronischen Hypertonikerencephalopathie nicht selten auftretenden transitorischen Hemi- und Monoplegien. Wir wissen heute durch Untersuchungen von SCHWARZ und GOLDSTEIN und von WESTPHAL, daß diese angiospastischen Insulte in bezug auf ihre Pathogenese nicht so grundverschieden von den blutigen Insulten sind, wie man früher annahm. Man kann das schon daraus vermuten, daß ein zunächst transitorischer angiospastischer Insult bei mehrfacher Wiederholung auch schließlich das klinische Bild einer blutigen Apoplexie zeigen kann, wobei sich dann die Symptome nicht mehr in ganz kurzer Zeit zurückbilden, sondern bestehen bleiben oder erst ganz langsam geringer werden, wie man das beim apoplektischen Anfall beobachtet. Der Unterschied zwischen einem angiospastischen Insult bei der chronischen Hochdruckencephalopathie und einer wirklichen Apoplexie ist in bezug auf die Pathogenese in der Hauptsache nur noch ein gradueller. Die Apoplexie kommt nicht

durch Einreißen von Hirnarterien oder miliaren Aneurysmen derselben zustande. Wir stellen uns vor, daß bei einem Angiospasmus, der unter bestimmten Bedingungen mal zu einer länger dauernden Ischämie führt, eine Schädigung der schlechter durchbluteten Hirnsubstanz auf folgende Weise eintritt: Es entwickeln sich saure, durch mangelhafte Verbrennung entstandene Stoffwechselprodukte in dem schlecht mit Blut versorgten Hirngewebe. Infolge der durch Angiospasmen lokal gestörten Zirkulation werden die gebildeten Säuren nur mangelhaft fortgeschafft und erzeugen lokale Gewebsazidosen. Die sauren Stoffwechselprodukte können dann Capillaren und kleine Venen schädigen, andauern und schließlich für Blut durchlässig machen. Es wird in der Hauptsache vom Grade und von der Dauer und schließlich auch von der Häufigkeit der Wiederholung der lokalen angiospastischen Durchblutungsstörung abhängen, ob ein transitorischer reparabler oder ein irreparabler Schaden in der erwähnten Weise auftritt. Daß bei schlechter Blutdurchströmung der Gewebe saure Stoffwechselprodukte entstehen, erkennt man an der Bildung großer Säuremengen bei Nierenerkrankungen mit der allgemeinen Ischämie des blassen Hochdruckes. Hierbei kann man im Blut schon beträchtliche Mengen saurer Stoffwechselprodukte nachweisen, wenn die Niere noch gar nicht oder nur wenig insuffizient ist, aber eine Blutdrucksteigerung im Sinne des blassen Hochdruckes besteht (BECHER, ENGER und HERRMANN). Auch kurz vor dem Tode, wenn die Durchblutung der Gewebe schlechter ist, treten große Mengen von Säuren im Blut auf. Die Frage der Entstehung der Apoplexie und die Beziehungen zum angiospastischen, pseudourämischen Insult sind jedoch noch nicht restlos geklärt, und es bleibt hier noch manches zu erforschen.

Daß bei der chronischen Pseudourämie Krämpfe der Hirnarterien bestehen, wird auch durch Beobachtung des Augenhintergrundes wahrscheinlich gemacht. Man kann dort Spasmen der Netzhautarterien beobachten, wobei Verdunklungen des Gesichtsfeldes eintreten können. Augenhintergrund- und Gehirnarterien zeigen aber vielfach ein ähnliches Verhalten.

b) Insuffizienz des Hypertonikerherzens.

Ein Teil der Anfälle von Dyspnoe bei der chronischen Pseudourämie ist als reines Asthma cardiale aufzufassen. Es kann bei jedem länger dauernden Hochdruck auftreten und entwickelt sich beim Eintreten einer Insuffizienz des an sich muskelstarken linken Ventrikels. HUCHARD bezeichnet die nächtlich auftretenden Atemnotanfälle als toxalimentäres Asthma. Man hat diese Anfälle mit Niereninsuffizienz in Zusammenhang bringen wollen, das ist indessen völlig unrichtig. Die Nierenfunktion kann dabei intakt sein. Dafür, daß ein Teil der Fälle mit nächtlicher Atemnot beim chronischen Hochdruck in das Gebiet des Asthma cardiale gehört, spricht der glänzende Erfolg der Strophanthintherapie, der salzfreien Diät und der Flüssigkeitseinschränkung.

Nun ist aber nicht jeder Atemnotanfall bei der chronischen Pseudourämie einfach als Asthma cardiale-Anfall anzusehen. Es gibt auch Atemnotanfälle beim chronischen Hochdruck, bei denen Zeichen von Herzinsuffizienz völlig fehlen. Es besteht keine Venendrucksteigerung, kein diastolischer Galopp-rhythmus, kein Pulsus alternans, also keine Zeichen, die sonst das insuffizient werdende Hypertonikerherz aufweist oder aufweisen kann. Es gibt bei der chronischen Pseudourämie centrogen bedingte Anfälle von Dyspnoe. Eine

Reihe von Forschern, besonders STRAUB und seine Schüler haben auf diese Dyspnoeanfälle hingewiesen, die durch lokale Zirkulationsstörungen im Atemzentrum und durch schlechte Blutversorgung dieses Zentrums entstehen. Man kann diese centrogene, bulbäre Dyspnoe mit dem angiopastischen, pseudourämischen Insult in Parallele setzen. Die durch den Angiospasmus hervorgerufene Ischämie verursacht den Anfall von Hyperpnoe. Die centrogene Dyspnoe, die also nicht durch Herzinsuffizienz entsteht, kann in das periodische CHEYNE-STOKESSche Atmen übergehen. Es kommt aber nicht zu Lungenödem, welches sich im Gefolge eines Asthma cardiale-Anfalls ausbilden kann. Die centrogene Dyspnoe tritt nicht so charakteristisch wie die kardiale in nächtlichen Anfällen auf. Nach unseren Beobachtungen ist die centrogene Dyspnoe bei der chronischen Pseudourämie, also im Verlauf des chronischen Hochdruckes, nicht sehr häufig.

Die charakteristische kardiale Atemnot kommt öfter vor. Gering ausgebildete Anfälle der kardialen Form äußern sich in nächtlichen Hustenanfällen. Diese Dyspnoe tritt nachts deshalb auf, weil während des Tages retinierte Wassermengen aus den Geweben in die Gefäßbahn gelangen und das Herz überlasten. Man kann das kardiale Asthma verhüten, wenn man während des Tages oder von mittags an nichts trinken läßt und gleichzeitig den verstärkten Zustrom vom Blut zum rechten Herzen, auf den EPPINGER in seinem Buch über das Asthma cardiale hinweist, durch Stauung der Beine und durch sitzende Lage des Kranken eindämmt. Auch sieht man von Pituglandol, welches nach EPPINGER den Blutstrom zum rechten Herzen vermindert, Erfolge, was für die Richtigkeit der EPPINGERSchen Annahme spricht, daß beim Asthma cardiale neben der Schwäche des linken Ventrikels auch ein vermehrter Blutstrom zum rechten Herzen hin von pathogenetischer Bedeutung ist. Der oft überraschende Erfolg einer Strophanthintherapie bei eingetretener Atemnot führt einem die kardiale Genese besonders eindringlich vor Augen. Das muskelstarke Herz neigt bei manchen Fällen zu solchen nächtlichen, rasch eintretenden und oft auch relativ rasch vorübergehenden Insuffizienzen. Man muß annehmen, daß es dabei zu einer Drucksteigerung im Lungenkreislauf kommt, besonders wenn bei Abnahme des Schlagvolumens der linken Kammer von rechts her mehr venöses Blut dem Herzen zuströmt. Drucksteigerung im Lungenkreislauf kann reflektorisch Atemnot erzeugen. Hinzu mag noch kommen, daß sich während des Asthma-cardiale-Anfalles öfters eine ödematöse Durchtränkung der Lunge, ein beginnendes Lungenödem, entwickelt, ohne daß die klinischen Zeichen des Lungenödems schon deutlich vorhanden sind. Durch ein solches Präödem kann der Gasaustausch in der Lunge gestört werden, so daß Blut mit geringer Sauerstoffspannung in die Peripherie und auch in das Atemzentrum gelangt. Wir wissen, daß bei pulmonaler Stauung die Intensität des Atemstoßes herabgesetzt ist, und daß sich dabei ein klinisches Emphysem entwickelt, was auch noch zu Dyspnoe führen kann.

Bei der chronischen Pseudourämie kann auch CHEYNE-STOKESSches Atmen auftreten, welches bei der echten Urämie vermißt wird und auch bei der akuten Pseudourämie nur höchst selten mal vorkommen kann. Zeitweise hat man auch das CHEYNE-STOKESSche Atmen mit zu den echt urämischen Symptomen gerechnet und sogar mit Niereninsuffizienz und Harnvergiftung in kausalen Zusammenhang gebracht. Wir wissen heute sicher, daß das nicht richtig ist, und daß die periodische Atmung auch dann, wenn sie im Symptomenkomplex

der chronischen Pseudourämie mal mit Niereninsuffizienz zusammen vorkommt, mit Harnvergiftung doch nichts zu tun hat. CHEYNE-STOKESSches Atmen kann bei Herzinsuffizienz auftreten, und zwar bei primären Herzerkrankungen, aber auch bei Herzschwäche infolge anderer Krankheiten und dann vielfach kurz vor dem Tode. Die dann fast immer bestehende Reststickstoffhöhung darf nicht zur Annahme einer Nierenerkrankung mit Niereninsuffizienz oder gar echten Urämie verleiten. Der Reststickstoff, insbesondere der Harnstoff steigt im Blut bei Herzinsuffizienz und vor dem Tode auch durch die Stauungsniere und durch den verstärkten prämortalen Eiweißabbau etwas an. Wenn dann periodisches Atmen besteht, darf man nicht die chemische Blutveränderung dafür verantwortlich machen. Es gibt auch CHEYNE-STOKESSches Atmen bei ganz normaler chemischer Blutzusammensetzung. Blutdrucksteigerung scheint das Zustandekommen des periodischen Atmens zu begünstigen. Wir können mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß lokale angiospastische Zirkulationsstörungen im Atemzentrum und in anderen Zentren der Medulla oblongata durch Schädigung dieser Zentren das CHEYNE-STOKESSche Atmen verursachen. Es können dabei zunächst Anfälle von centrogener Dyspnoe (H. STRAUB) auftreten, die in das periodische Atmen übergehen können. Eine allgemeine Verschlechterung der Durchströmung infolge von Herzinsuffizienz kann neben den Angiospasmen mit als Ursache in Frage kommen. Das periodische Atmen ist durch therapeutische Maßnahmen nicht so gut beeinflussbar wie die kardiale Dyspnoe. Es führt, besonders wenn gleichzeitig Bewußtlosigkeit besteht, öfter zum Tode. Dann bestehen öfter auch anatomische Veränderungen, Blutungen und Erweichungen in den Zentren.

Die Periodizität der Atmung kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß die Blutzustromung des Atemzentrums zunächst abnimmt, so daß die Atmung kleiner wird und schließlich aufhört, wobei gleichzeitig Bewußtlosigkeit, Miosis, allgemeine Kraftlosigkeit, Blutdruckabfall und Muskelruhe eintreten, bis dann durch eine asphyktische Reizung des Vasomotorenzentrums der vorher gesunkene Blutdruck wiederum in die Höhe getrieben wird, wodurch der Zustrom des Blutes zu den bulbären Zentren wieder erzwungen und gebessert wird. Die Kranken erwachen, der Blutdruck steigt an, die Atmung nimmt kontinuierlich zu, und die Patienten bewegen sich wieder, man kann sich mit ihnen unterhalten, die Pupillen werden weiter, bis dann wiederum eine neue Phase schlechterer Durchblutung infolge Abnahme der Erregung des Vasomotorenzentrums einsetzt.

Zusammenfassend können wir sagen: Die Symptome der chronischen Pseudourämie lassen sich also zum großen Teil durch lokale Gefäßkrämpfe im Gehirn, die direkt sichtbaren Angiospasmen im Augenhintergrund entsprechen, erklären. Es ist im einzelnen Fall manchmal schwer zu sagen, ob zu den funktionellen, transitorischen Veränderungen organische, im Sinne von Blutungen oder Erweichungen hinzugekommen sind. Wenn die Symptome der chronischen Pseudourämie stärker ausgebildet sind und schon lange Zeit bestanden haben, können wir mit Wahrscheinlichkeit solche organischen Hirnveränderungen annehmen. Es kann im einzelnen Fall auch schwer zu entscheiden sein, ob gleichzeitig eine Gehirnarteriosklerose besteht oder nicht. Für eine Cerebralsklerose sprechen lange bestehende charakteristische psychische Veränderungen: Reizbarkeit, Merkfähigkeitsstörungen, ferner Intoleranz gegen Wärme, Alkoholintoleranz, Schwindelzustände besonders beim Bücken. Es bestehen die Zeichen

der cerebralen Gefäßschwäche. Neben den Kreislaufstörungen im Gehirn müssen wir für einen Teil der Atemnotanfalle bei der chronischen Pseudourämie Herzschwäche des muskelstarken Herzens, wie beim Asthma cardiale, annehmen. Nach EPPINGER spielt dabei auch noch ein vermehrter Zustrom von Venenblut zum rechten Herzen hin eine pathogenetische Rolle.

Die Pathogenese der chronischen Pseudourämie ist demnach keine einheitliche. Das, was den Symptomenkomplex abgrenzen läßt, ist nur das gemeinsame Auftreten der Erscheinungen beim chronischen Hochdruck. Wir erwähnten bereits die Tatsache, daß sich die chronisch-pseudourämischen Symptome bei einem länger bestehenden Hochdruck auch dann entwickeln können, wenn an den Nieren kein oder kein nennenswerter Befund vorliegt. Trotz dieser Tatsachen ist es zweckmäßig, das Krankheitsbild der chronischen Pseudourämie auch weiterhin als eine gewisse Einheit in der Diagnostik beizubehalten. Der Ausdruck Hypertonikerencephalopathie wäre für einen großen Teil der Symptome zutreffender. Es würde aber dadurch die Bedeutung der Herzinsuffizienz für die Pathogenese der chronisch pseudourämischen Dyspnoe nicht mit angezeigt.

Ein Teil der Erscheinungen, die man mit zur chronischen Pseudourämie rechnet, kann auf die allgemeine Verschlechterung der Durchblutung infolge des universellen Angiospasmus beim blassen Hochdruck zurückgeführt werden. So kann man als Folge der schlechten Durchblutung die allgemeinen Symptome auffassen, die bei der chronischen Pseudourämie neben den transitorischen, cerebralen Ausfallserscheinungen und den Atemstörungen bestehen. Durch die allgemeine schlechte Durchblutung kann man die körperliche und geistige Erschöpfung, bis zu einem gewissen Grade auch die Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, Arbeitsunlust, leichte Ermüdbarkeit und die Gemütsschwankungen, die vorwiegend depressiver Art sind, erklären. Daß die Folgen der allgemeinen Durchblutungsstörungen eben so wie auch die der lokalen durch Angiospasmen bedingten Beeinträchtigung der Durchblutung beim Eintreten einer Herzschwäche noch stärker werden, ist ohne weiteres klar. Auch in diesem Sinne spielt die Herzinsuffizienz noch eine gewisse pathogenetische Rolle bei der chronischen Pseudourämie.

Nicht leicht zu erklären ist die Pathogenese der schweren psychischen Veränderungen, die bei der chronischen Pseudourämie eine nicht unwichtige Rolle spielen und insbesondere die Entstehung der schwereren Affektstörungen, die meist depressiver, seltener manischer Art sind. Durch kurz dauernde Gefäßkrämpfe kann man rasch vorübergehende Lähmungen und andere cerebrale Ausfallserscheinungen, auch die centrogene Dyspnoe, relativ einfach erklären. Die über viele Wochen und Monate dauernden psychischen Störungen lassen sich natürlich nicht durch lokale transitorische Gefäßspasmen im Gehirn erklären. Es müssen länger anhaltende Schädigungen der Zentren, in denen das Affektleben lokalisiert ist, bestehen. Möglich ist, daß länger dauernde Durchblutungsstörungen, bedingt durch den allgemeinen Angiospasmus beim blassen Hochdruck und auch vielleicht mitbedingt durch Herzinsuffizienz, die psychischen Erscheinungen erzeugen in ähnlicher Weise, wie eine kardiale Dekompensation bei einem Herzfehler durch verschlechterte Hirndurchblutung auch zu Alterationen der Psyche führen kann. Es ist anzunehmen, daß beim stärkeren Hervortreten der psychischen Veränderungen auch eine gewisse Disposition mitspielt.

Man kann bei jeder Form der Urämie sagen, daß Patienten, die zu psychischen Reaktionen neigen, im Verlauf der echten oder der Pseudourämie leichter psychisch erkranken als andere.

Nicht leicht ist das seltener beobachtete Auftreten von Krämpfen bei der chronischen Pseudourämie zu erklären. Es kommt vor, daß sich bei einer Schrumpfniere, bei der schon längere Zeit chronisch pseudourämische Symptome bestehen, eine regelrechte akute Pseudourämie entwickelt. Dann sind die Krämpfe genau so zu beurteilen und ihre Pathogenese ist dieselbe wie bei der akuten Pseudourämie. Man beobachtet dann auch Zeichen von Hirnschwellung und Liquordrucksteigerung. Es ist ferner möglich, daß auch mal dann, wenn bei einer chronischen Pseudourämie gleichzeitig eine stärkere Niereninsuffizienz besteht, Krampfanfälle als Folge einer azidotischen Hirnschwellung auftreten. Wir können heute sicher sagen, daß die epileptiformen Krämpfe bei Nierenkrankheiten ganz vorwiegend akut pseudourämischer Natur sind. Es gibt aber ganz selten auch mal echt urämische Krampfanfälle, bei denen die urämische Azidose zunächst zu einer azidotischen Gehirnschwellung geführt hat und die Hirnschwellung dann zur Ursache für das Auftreten von epileptiformen Krämpfen geworden ist. Fernerhin wäre denkbar, daß im Verlauf der chronischen Pseudourämie, auch mal unabhängig von einer Niereninsuffizienz, lokalisiertes Ödem an bestimmten Stellen des Gehirns sich als Folge von an denselben Stellen lokalisierter Gewebsazidose, die als Folge von angiospastischen Durchblutungsstörungen entstanden sein könnte, entwickelt. Daß angiospastisch bedingte Ischämien zu lokalen Gewebsazidosen führen können und daß die letzteren dann zu lokalisierten Ödembildungen Anlaß geben, ist durchaus möglich. Wir können auch vermuten, daß lokalisierte Schwellungen im Gehirn mal zu Krämpfen führen können. Daß auch Angiospasmen im Bereich der motorischen Zentren der Rinde direkt, ohne daß es zu Ödembildung kommt, Krämpfe erzeugen, wäre denkbar, ist aber nicht erwiesen. Die Erfahrung zeigt, daß die cerebralen Spasmen beim chronischen Hochdruck viel mehr zu Ausfallserscheinungen als zu motorischen Reizerscheinungen führen. Oft besteht auch bei den Krämpfen der chronischen Pseudourämie eine Liquordrucksteigerung. Wir können dann annehmen, daß eine Kombination mit Vorgängen besteht, wie sie bei der akuten Pseudourämie vorliegen, zumal dabei auch der therapeutische Erfolg der Lumbalpunktion dann ebenfalls eintritt.

Wir haben aber keine Veranlassung, die chronische Pseudourämie in der Hauptsache in derselben Weise zu erklären wie die akute Form. Wir wissen sicher, daß Hirnschwellungen und Hirnödem zu Reizerscheinungen, insbesondere zu Krämpfen führen, während Angiospasmen weit mehr zu Ausfallserscheinungen Anlaß geben.

Wenn wir die pathogenetischen Faktoren der chronischen Pseudourämie nochmal zusammenfassen, so wären folgende Punkte zu nennen: Allgemeine Durchblutungsstörung der Gewebe infolge des Angiospasmus bei Formen mit blassem Hochdruck, dann als besonderes wichtigen Faktor: Lokale Gefäßspasmen im Gehirn auf dem Boden des chronischen Hochdruckes, weiterhin als Folge von sich öfter wiederholenden lokalen Angiospasmen Erweichungen und Blutungen, ferner die Gehirnarteriosklerose. Dazu kommt die pathogenetische Bedeutung einer die Gewebsdurchblutung noch verschlechternden Herzinsuffizienz und die besondere Bedeutung der Insuffizienz des linken Ventrikels des

muskelstarken Hypertonikerherzens bei der kardialen Form der chronisch pseudourämischen Dyspnoe.

Lokale Gefäßspasmen transitorischer Art können gleichzeitig mit den Symptomen der Hypertonikerencephalopathie auch in anderen Gebieten des Gefäßsystems auftreten, so z. B. als intermittierendes Hinken an den Arterien der Unterextremität oder bei der chronischen Pseudourämie, besonders in Form des Symptoms des toten Fingers. Die Krampfneigung der Arterien ist also nicht auf das Gehirn allein beschränkt. Wir können vor der Hand nicht erklären, warum beim Hochdruck die Angiospasmen sich im Gehirn häufiger abspielen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß Gefäßkrämpfe im Gehirn auch eher und früher auffallende Symptome erzeugen müssen als etwa Durchblutungsstörungen in dafür weniger empfindlichen Organen, wie etwa in der Muskulatur. Die Sonderstellung des Gehirns ist daher vielleicht doch nicht so groß in dieser Hinsicht, wie es zunächst erscheint. Die cerebralen Gefäßspasmen fallen am meisten auf. Nun kann man diese lokalen Kontraktionen der kleinen Arterien im Gehirn natürlich nicht direkt beobachten, man kann sie nur aus der Art der dabei auftretenden Symptome erschließen, und vor allem kann man aus Beobachtungen des Augenhintergrundes bei der chronischen Encephalopathie die Bedeutung von Angiospasmen wahrscheinlich machen. Am Augenhintergrund kann man, wie bereits erwähnt wurde, Angiospasmen direkt beobachten, die dann mit Verdunklung des Gesichtsfeldes einhergehen können. Wir können als wahrscheinlich annehmen, daß im Gehirn sich ähnliches bei der chronischen Hypertonikerencephalopathie abspielt.

3. Therapie der chronischen Pseudourämie.

Die Behandlung hat bei der chronischen Pseudourämie dafür zu sorgen, daß die Kraft des Herzens möglichst erhalten bleibt und daß der Blutdruck herabgesetzt wird. Es ist viel die Frage des Erfordernisdruckes erörtert worden. Soll man den erhöhten Blutdruck überhaupt zu senken versuchen oder nicht? Es unterliegt keinem Zweifel, daß der hohe Blutdruck mancherlei Gefahren mit sich bringt. Das Herz wird beeinträchtigt, die Apoplexiegefahr steigt, und die Neigung zu pseudourämischen Phänomenen wird mit steigendem Blutdruck größer. Wir sehen immer wieder, daß die Patienten sich wohler fühlen, wenn der Blutdruck durch geeignete therapeutische Maßnahmen gesenkt wird. Natürlich trifft das nicht zu, wenn der Blutdruck infolge von Herzschwäche abfällt und infolge von Wechseln der Herzkraft schwankt; dann sind die Beschwerden besonders stark. Dann nehmen die subjektiven Beschwerden bei absinkendem Blutdruck zu; und da beim Hochdruck Herzschwäche recht häufig vorliegt und dabei der Blutdruck absinken kann, hat man die Beobachtung gemacht, daß der Kranke sich bei einem niedrigeren Blutdruck schlechter fühlen kann als bei höherem Druck. Wenn man in diesen Fällen, bei denen scheinbar der höhere Druck notwendig ist, die Herzleistung genau prüft und insbesondere nachsieht, ob der Venendruck gesteigert ist, so findet man tatsächlich Zeichen einer Herzinsuffizienz. Wir vertreten die Anschauung, daß eine Senkung des Blutdruckes, natürlich nur bei guter Herzkraft, erstrebt werden muß. Eine Behandlung des Herzens wird man außerordentlich oft durchführen müssen, da Herzinsuffizienzen, besonders auch leichte Dekompensationen, beim Hochdruck ungemein häufig sind. Die Frage, ob der erhöhte Blutdruck an sich notwendig

ist oder nicht, kann nicht einfach mit ja oder nein beantwortet werden. Es ist durchaus möglich, daß bei Zunahme der peripheren Kreislaufwiderstände die Gewebsdurchblutung bei erhöhtem Blutdruck besser erzwungen wird. Auch kann dabei eine Zunahme des Filtrationsdruckes in den Glomeruli von günstiger Bedeutung sein. Dem stehen aber die bekannten oben angedeuteten nachteiligen Folgen der Blutdrucksteigerung gegenüber; und die Beobachtung am Krankentbett ergibt sogar, daß Blutdruckanstieg mit Abnahme der Harnmenge einhergehen kann, wie das die Extrablutdrucksteigerung im Verlauf der akuten Pseudourämie, bei der die Harnsekretion geringer wird, zeigt. Die schädlichen Folgen der Blutdrucksteigerung überwiegen die möglichen günstigen. Daher erstreben wir eine Senkung des Blutdruckes natürlich bei guter Herzkraft. Wenn man für Erhaltung der Herzkraft sorgt und dabei den Blutdruck soweit als möglich niedrig hält, läßt sich die chronische Pseudourämie weitgehend verhüten, und es lassen sich die schon bestehenden Symptome für längere Zeit erheblich bessern.

Kochsalzfreie Diät. Das Ziel der Behandlung läßt sich am besten durch kochsalzfreie und flüssigkeitsarme Diät erreichen. Es ist sicher bekannt, daß die Kochsalzentziehung nicht nur günstig auf eine etwa bestehende Dekompensation wirkt, sondern auch den gesteigerten Blutdruck herabsetzt. Die Wirkung beruht zum Teil auf einer Abnahme der zirkulierenden Blutmenge. Eine gewisse Bedeutung mag auch die entquellende Wirkung der kochsalzfreien Diät haben. Durch Entquellung können anatomische Widerstände im peripheren Kreislauf beseitigt werden (Eröffnung von arteriovenösen Anastomosen). Bei einer kochsalzfreien Kost pflegt die Flüssigkeitsaufnahme von selber geringer zu werden, weil der Durst nachläßt. Bei pseudourämischen Symptomen kann man die Flüssigkeitszufuhr auf $\frac{3}{4}$ oder $\frac{1}{2}$ Liter pro Tag reduzieren. Das Kochsalz läßt man am besten aus der Nahrung ganz fort. Man kann das Kochsalz durch andere Salze, die weniger schädlich sind, ersetzen. Als Ersatzmittel kommen Curtasal, Hosal, Citrofin, Diätsalz Dr. Strohschein in Frage. Titrosalz darf nicht als Ersatzmittel angewandt werden. Es gibt aber neuerdings auch ein brauchbares Titrosalz. Die ungünstige Wirkung des Kochsalzes ist auf das Natriumion zurückzuführen. Auf Grund dieser Tatsache sind die Kochsalzersatzmittel erneut zu prüfen. Man muß immer berücksichtigen, daß Hypertoniker leicht Salz im Organismus retinieren; und es hat sich gezeigt, daß die Kranken sich nach Entleerung der Salzdepots wesentlich wohler fühlen, und daß die Erscheinungen der anpiospastischen Encephalographie günstig beeinflusst werden. Durch kochsalzfreie Trockenkost können Kopfschmerzen und Sehstörungen rasch verschwinden. Es können sich sogar angiospastische Augenhintergrundsveränderungen mal wieder zurückbilden, und wir ziehen gerade daraus den Schluß, daß auch solche angiospastischen Störungen im Gehirn günstig beeinflusst werden. Salyrgan und andere Quecksilberdiuretica, z. B. Novurit, eignen sich am besten zur Entsalzung des Organismus. Man gibt 1—2 ccm Salyrgan intravenös, oft muß man gleichzeitig Strophanthin und Cardiazol in 10—20 ccm 20%iger Dextroselösung als Mischspritze geben. Man denke auch hier daran, daß die Strophanthinmenge um so kleiner sein muß, je schwerer die Herzinsuffizienz ist. Diese Behandlung bewirkt eine Entwässerung und Entsalzung und führt damit fast immer zu einer Besserung der chronisch pseudourämischen Symptome. Man muß die Injektion je nach der Schwere des Zustandes wiederholen und darf erst mit der Therapie aussetzen, wenn auf

Salyrgan sich keine Mehrausscheidung von Kochsalz einstellt. Eine schwere Herzschwäche behandelt man nicht gleich mit einem Diureticum. Vorher muß durch Strophanthin oder Digitalispräparate die Herzkraft gehoben werden.

Behandlung der Herzinsuffizienz. Die asthmatischen Zustände der chronischen Pseudourämie bessern sich auch unter dieser Behandlung. Manchmal kann man auch das CHEYNE-STOKESSsche Atmen wieder zum Verschwinden bringen. Die psychischen Veränderungen werden ebenfalls günstig beeinflußt, die Stimmung wird bei vorher Depressiven besser, sie fühlen sich wohler und frischer und können wieder arbeitsfähig werden. Nach völliger Entsalzung ist das Durstgefühl so gering, daß die Patienten spontan nicht mehr so viel Flüssigkeit aufnehmen. Wenn Anfälle von nächtlicher Atemnot bestehen oder als deren Äquivalente nächtliche Hustenanfälle auftreten, sollen die Kranken von Mittag ab keine Flüssigkeit mehr zu sich nehmen. Danach sieht man oft rasches Verschwinden der nächtlichen Anfälle. Der Erfolg dieser Behandlung, der durch Strophanthin noch verbessert wird, zeigt die kardiale Natur dieser nächtlichen Atemnot.

Wenn die an sich chronischen und in der Regel nicht so alarmierend erscheinenden Symptome der angiospastischen Encephalopathie mal akuter eintreten, wenn der Kopfschmerz heftiger wird, Erbrechen eintritt oder, was gelegentlich auch vorkommen kann, wenn Krämpfe einsetzen, wendet man dieselbe Therapie an wie beim Ausbruch der akuten Pseudourämie. Die Patienten müssen einige Tage dursten und hungern, man macht einen Aderlaß und eine Lumbalpunktion. Wiederholte Aderlässe wirken allgemein günstig bei der angiospastischen Encephalopathie, auch dann, wenn die Erscheinungen nicht akut auftreten. Man kann auch bei leichten ab und zu eintretenden angiospastischen Insulten Aderlässe machen. Man soll nicht zu wenig Blut entnehmen. Bei kräftigen und vollblütigen Individuen kann man ohne Bedenken 300—500 ccm ablassen. Bei einer bestehenden Anämie wird man hiervon natürlich absehen. Patienten, die gleichzeitig eine Polycythämie haben, tun große Aderlässe besonders gut. Manche Ärzte machen kleinere Aderlässe, 150 ccm; eine günstige Wirkung wird auch hierbei angegeben.

Zur Behandlung der angiospastischen Encephalopathie hat man eine ganze Reihe von Medikamenten zur Hand. Sie dienen einmal zur allgemeinen Beruhigung und Herabsetzung der Erregbarkeit des Nervensystems. Zu diesem Zweck kann man längere Zeit Natriumbromid geben; zweckmäßig ist es, dabei gleichzeitig kleine Mengen Arsen, etwa in der Form von Sol. Fowleri, zur Verhütung einer Bromacne zu verordnen. Auch kleine Mengen Luminal, am besten in Form der Luminaletten, kann man statt Brom geben oder statt dessen Bromural oder Adalin verordnen.

Behandlung mit gefäßerweiternden und sedativ wirkenden Mitteln. Weiterhin hat man eine ganze Reihe gefäßerweiternde Mittel gegeben, die gelegentlich auch günstig wirken. Diese gefäßerweiternden Mittel sind zum Teil auch auf den Blutdruck etwas wirksam. Man muß sich aber darüber klar sein, daß eine medikamentöse Behandlung der Blutdrucksteigerung nur in recht bescheidenem Maße möglich ist. Am meisten zu empfehlen ist Natrium nitrosum, von dem man 2 ccm einer 2%igen Lösung 1—3mal täglich subcutan injizieren kann. Ferner kann man Nitroglycerin in 1%iger alkoholischer Lösung versuchen und täglich 3mal einen Tropfen davon geben; die Dosis steigert man jeden Tag um

einen Tropfen bis 3mal täglich 5 Tropfen. Nitroglycerin kann man auch zweistündlich in Form der M.B.K.-Kompressen zu 0,0005 g verordnen. Auch wirken bisweilen Pilocarpin 0,01 und Papaverin 0,04—0,08 pro dosi, auch Erythroltetranitrat in Mengen zu 0,005 in Pillen- oder Kompressenform hat manchmal einen günstigen Einfluß.

Theobrominpräparate können ebenfalls angiospastische Verengungen günstig beeinflussen und auch zur Behandlung von Gehirnspasmen verwandt werden. Euphyllin und Diuretin wirken nicht selten deutlich günstig. Man kann Diuretin in Form des KNOLLSchen Calciumdiuretin in Tablettenform geben.

Eine Kombination von Mitteln mit beruhigender und mit gefäßspasmenlösender Wirkung ist sehr zweckmäßig. So kann man Papaverin 0,05 mit 0,5 Natrium bromatum kombinieren. Zu empfehlen ist die im Theominal zusammengestellte Kombination von Theobromin und Luminal, täglich gibt man 3mal 1 Tablette; Theominal enthält 0,3 Theobrominum purum und 0,03 Luminal. LICHTWITZ empfiehlt folgende Zusammensetzung: Adalin 0,2, Papaverin 0,04, Diuretin 0,5, täglich dreimal ein Pulver davon; gegebenenfalls kann man noch Digitalis hinzufügen. TREUPEL empfiehlt Corydalon, welches Extractum belladonnae 0,01, Coffein 0,2, Phenacetin 0,3 und Natrium benzoicum 0,2 enthält. HÜRTER rät zu folgender Zusammensetzung: Camphorae monobromatae 4,0, Diuretin 4,0, Coffeini natr salicyl. 2,0, mass. pil. qu. s. ut f. pill. Nr. 50, davon sollen dreimal täglich 2 Pillen genommen werden. Nach einem Vorschlag von A. FRAENKEL ist bei einem schweren Asthma cardiale-Anfall Morphium besonders wirksam. Man gibt 1—1½ cg. Geht das Asthma cardiale in ein Lungenödem über, macht man einen großen Aderlaß und injiziert hypertensive Dextroselösung oder Calciumchloridlösung intravenös. Beim CHEYNE-STOKESschen Atmen darf Morphium nicht gegeben werden. Euphyllin ist neben Strophanthus dabei manchmal wirksam. Man gibt es in einer Spritze, kombiniert mit Strophanthin und Dextrose. Weniger wirksam ist Lobelin. Einen guten Erfolg zeigt dabei die Sauerstoffatmung. Günstig beeinflußt wird dadurch auch manchmal die kardiale Dyspnoe des Hypertonikers.

C. Echte Urämie.

1. Symptomatologie der echten Urämie.

a) Vorkommen der akuten und chronischen Form.

Die echte Urämie stellt kein einfaches Krankheitsbild dar. Die Symptome sind sehr verschiedenartig. Außer charakteristischen Allgemeinerscheinungen beobachtet man Veränderungen, die von den verschiedensten Organen ausgehen. Im großen und ganzen haben wir es hier nicht mit derart alarmierenden Symptomen wie beim Nierenkrampfleiden zu tun, so daß die echte Harnvergiftung als stille Form der Urämie bezeichnet werden kann. Die Diagnose des klinischen Bildes der Urämie ist jedoch, obschon wir es mit mannigfachen Symptomen zu tun haben, bei einiger Übung nicht sonderlich schwer. Wir finden die Harnvergiftung als akute oder chronische Form. Die akute Form ist heilbar, sie wird bei Anurie und hochgradiger Oligurie gefunden. Den akuten Verlauf der Urämie beobachtet man nach beiderseitiger Nephrektomie bei doppelseitigem Ureterenverschluß, sowie bei Behinderung des Harnabflusses durch Prostatahypertrophie oder Ureterenkompression. Bei nekrotisierenden Nephrosen findet

man ebenfalls die akute echte Urämie. Am bekanntesten ist die akute Form der echten Urämie bei Sublimatvergiftung. Das Vorkommen akuter Harnvergiftung findet man ferner bei der akuten Nephritis bei völliger Anurie oder hochgradiger Oligurie. Durch Behebung der Anurie oder Oligurie ist eine völlige Wiederherstellung der Kranken möglich.

Die chronische Form der Urämie ist im Gegensatz hierzu nicht heilbar. Es kann lediglich eine vorübergehende Besserung erzielt werden. Wir beobachten hier einen anfänglich langsamen und schleichenden Verlauf der Krankheit. Wenn die Patienten nicht schon vorher an interkurrenten Erkrankungen sterben, führt die chronische Form der Urämie stets zum Tode. Bei länger bestehender Niereninsuffizienz tritt allemal die chronische Form der Urämie auf, sie kommt sowohl bei sekundären als auch bei den genuinen Schrumpfnieren vor. Aber auch die anderen Verlaufsformen der nicht ausgeheilten diffusen Glomerulonephritis sterben an chronischer echter Urämie. Das gleiche gilt für die Endstadien der Nierentuberkulose, der Cystenniere, der pyelonephritischen Schrumpfnieren, der ausgedehnten eitrigen Nephritiden, der seltenen nephrotischen Schrumpfnieren und des Nierenamyloids¹.

b) Allgemeinsymptome, Hautveränderungen.

Das kachektische Aussehen der Kranken fällt unter den Allgemeinsymptomen der echten Harnvergiftung sofort besonders auf. Man kann zunächst vermuten, es mit einem Magencarcinom zu tun zu haben, wo wir ebenfalls Abmagerung und blasses Aussehen vorfinden. Wenn gastrointestinale Symptome vorhanden sind, kann die Ähnlichkeit mit einem Magenkrebs noch stärker sein. Wir stellen an den Kranken eine sichtbare Abmagerung fest; deutlicher Schwund der Muskulatur macht sich bemerkbar, zuweilen in besonders hervorstechender Form.

Jede echte Urämie zeigt eine Anämie, wobei der Hämoglobingehalt eine stärkere Reduktion aufweist. Werte unter 70 oder noch unter 50% Hämoglobin werden beobachtet. Die Anämie geht dem Grade der Retention der aromatischen Substanzen im Blut parallel (BECHER). Wenn sich bei einem Nierenkranken eine stärkere Anämie zeigt, so läßt dies stets auf eine Niereninsuffizienz und auf die bevorstehende echte Harnvergiftung schließen. Die Anämie der Nierenkranken ist immer sekundär; der Färbeindex ist kleiner als 1, wobei die Blutplättchenzahl allerdings vermindert ist.

REICHEL findet bei schwerer azotämischer Urämie meist eine absolute Lymphopenie bei normalen bis hochnormalen Leukocytenzahlen. Die Eosinophilen sind in normaler Zahl oder etwas vermehrt vorhanden. Die Segmentkernigen sind zum Teil übersegmentiert. Linksverschiebung besteht nicht.

GUALDI beschreibt bei der echten Urämie ausgedehnte Purpura und Schleimhautblutungen. Die Blutungen werden in der Hauptsache auf Capillarschädigung zurückgeführt.

GASPARINI hat die immunitären Eigenschaften bei der experimentellen Urämie studiert. Er fand im Blut eine Verminderung der Komplementwirkung des phagocytären Wertes und Agglutinationsvermögens. Die bactericide Wirkung verändert sich nicht.

¹ Nach ZADEK kann auch die unkomplizierte Amyloidniere zu tödlicher Azotämie führen.

Die Kranken mit echter Harnvergiftung weisen eine eigenartige Verfärbung der Haut im Gesicht und an den Händen auf. Die Färbung unterscheidet sich von der Gelbfärbung der perniziösen Anämie durch ihre Lokalisation. Sie findet sich nicht an der ganzen Haut, sondern nur an den dem Licht besonders ausgesetzten Stellen, also vorwiegend am Gesicht und an den Händen (BECHER). Diese Gelbfärbung ist zur Diagnosestellung mit verwendbar.

Der Harn ist bei der echten Harnvergiftung auffallend hell, manchmal gänzlich farblos und dabei bei sekundären Schrumpfnieren häufig trüb. Der Harn kann beim Stehen im Licht, durch Überführung der in ihm enthaltenen Chromogene in die Farbstoffe, die beim Gesunden vorhandene normale gelbe Farbe erhalten (BECHER).

Die Haut der Kranken weist zuweilen noch weitere Veränderungen auf. Feine, mehlartige Ablagerungen des Harnstoffes lassen sich beobachten. Besonders an der Haut des Gesichtes zeigen sich solche ganz feinen Harnstoffkriställchen. Die Harnstoffablagerungen können gelegentlich erhebliche Grade erreichen (BÜTTNER). Es wird jedoch manchmal der Fehler begangen, feine Hautschüppchen mit Harnstoffkristallen zu verwechseln bzw. als solche anzusehen. Um Irrtümer zu vermeiden, untersucht man zweckmäßig stets den weißen Staub chemisch; der Harnstoff ist dann stets leicht zu identifizieren oder auch auszuschließen.

Die Kranken leiden oft, und zwar meist schon frühzeitig, an Hautjucken. Wenn der Pruritus hochgradig wird, werden die Patienten leicht zu dauerndem Kratzen veranlaßt, was dann auf der Haut zahlreiche Kratzeffekte hinterläßt. Die den Juckreiz hervorrufenden retinierten Substanzen kennt man bisher noch nicht. In den Harnstoffauflagerungen kann man die Ursache nicht suchen, da der Pruritus unabhängig hiervon auftritt, ja sogar häufig schon dann bemerkbar ist, wenn der Blutharnstoff noch gar nicht sehr hoch ist.

Besonders Hautveränderungen, die bei der echten Harnvergiftung auftreten können, bezeichnet man als Urämiden. Genauere Beschreibungen dieser Urämiden gaben LANCEREAUX, WALTHARD, GRUBER und CHIARI. Man findet jedoch die Urämiden bei den wenigsten Kranken. Zuweilen weist die Haut ekzematöse, urtikarielle oder lichenartige Efflorescenzen auf. Nekrotisierende Dermatitis können auch entstehen. Die Urämiden können als papulöse, vesiculöse, pemphigusartige und hämorrhagische Erytheme auftreten.

c) Psychische und nervöse Veränderungen.

Charakteristisch bei Kranken mit echter Harnvergiftung ist das psychische Verhalten. Die Müdigkeit, Apathie, Dösigkeit und Interesselosigkeit des Patienten fällt besonders auf. Die Bewegungen der Kranken sind langsam und gehemmt. Die Sprache ist leise, undeutlich und schleppend. Sie zeigen ein getrübtetes Bewußtsein und kommen in einen Tag und Nacht gleichbleibenden Dämmerzustand hinein. Obschon sie den ganzen Tag vor sich hindösen, finden die Patienten nachts doch keinen Schlaf. Wenn man sie anruft, werden sie gleich wach, und man erhält dann im allgemeinen auch eine vernünftige und klare Antwort. Die Aktivität der Kranken vermindert sich zusehends. Freud- und interesselos daliegend befinden sie sich den ganzen Tag über in apathischem und schläfrigem Zustand, wobei sie zuweilen eine äußerst unbequeme Lage einnehmen. Es hängt ein Arm oder ein Bein aus dem Bett heraus. Die Kranken

sind jedoch zu apathisch, um die unbequeme Lage des Körpers zu ändern. Diese Lethargie besteht oft lange Zeit. Zu einem richtigen Koma kommt es jedoch für gewöhnlich erst kurz vor dem Tode oder überhaupt nicht.

Das Coma uraemicum ist meist ein Coma pseudouraemicum. Wirklich tiefes Koma zeigt sich öfter bei der akuten Pseudourämie, und zwar kann es vor, während und nach den Krampfanfällen bestehen. Völliges Koma fehlt bei echter Urämie in der Regel auch dann, wenn bei einer Harnvergiftung tiefe Atmung auftritt. In dieser Hinsicht besteht ein Gegensatz zum diabetischen Koma, wobei sich meist völlige Bewußtlosigkeit findet. Die Kranken können depressive und mißmutige Stimmung aufweisen. Sie sind manchmal ihrer Umgebung gegenüber mißtrauisch und nur schwer zur Einhaltung ärztlicher Anordnungen zu bewegen.

Bei echter Urämie treten häufig Kopfschmerzen, zuweilen mit gleichzeitigem Schwindelgefühl auf. Da bei den verschiedenen Formen der falschen Urämie oft Kopfschmerzen bestehen, könnte man annehmen, daß heftige Kopfschmerzen bei echter Urämie ein Zeichen dafür seien, daß eine Kombination mit Symptomen der falschen Urämie vorliegt. Wir vertreten jedoch nicht die Ansicht, daß der Kopfschmerz stets pseudourämisch bedingt ist. Unabhängig von Erscheinungen des Hirndruckes und von Zeichen der chronischen falschen Urämie gibt es auch echt urämische Kopfschmerzen. Schon zu Beginn der urämischen Symptome können echt urämische Kopfschmerzen vorhanden sein. Sie treten manchmal lokalisiert, und zwar halbseitig, frontal oder auch occipital auf. Vielleicht ist die Ursache der Kopfschmerzen bei der echten Harnvergiftung in einer Retention von Indol zu suchen. Es ist uns bekannt, daß Indolgaben Kopfschmerzen verursachen können (HERTER). Vergiftungserscheinungen treten allerdings erst nach großen Indolgaben auf (FR. VON MÜLLER). Bei der akuten Pseudourämie sind die Kopfschmerzen meist heftiger als bei der Harnvergiftung. Man muß daher bei recht starken Kopfschmerzen bei Urämie doch stets eine Kombination mit pseudourämischen Symptomen mit in Betracht ziehen.

Man findet bei der echten Harnvergiftung seltener stärkere psychische Störungen im Sinne richtiger Psychosen, während solche bei der akuten Pseudourämie und besonders bei angiospastischer Encephalopathie häufiger beobachtet werden können. Gelegentlich kommen Psychosen jedoch auch bei echter Harnvergiftung vor (KLEIST). Schwere Erregungszustände mit starker motorischer Unruhe, Verwirrtheit, Desorientiertheit und Angst sind dann zu beobachten.

Während bei der echten Harnvergiftung zunächst eine Reflexsteigerung zu finden ist, tritt in späteren Stadien, wenn die Patienten immer apathischer werden, Reflexabschwächung ein. Zunächst wird die Reflexsteigerung geringer. Pyramidenbahnsymptome findet man bei der echten Urämie nicht. Wenn das BABINSKISCHE Phänomen positiv ist, kann man folgern, daß pseudourämische Symptome hinzugetreten sind (CURSCHMANN). Die echte Harnvergiftung zeigt nie einen positiven Babinski. VOLHARD erwähnt, daß bei der echten Urämie häufig der sog. Knipsreflex positiv wird. Beugt man die distale Phalanx des dritten oder vierten Fingers der Hand etwas volarwärts und läßt dann los, so beobachtet man bei positivem Knipsreflex, daß die gebeugte Phalanx nach dem Loslassen nicht einfach zurückgeht, sondern man sieht, daß gleich danach noch eine kurze Beugebewegung ausgeführt wird. Man kann in diesem positiven Knipsreflex allerdings nicht mit Sicherheit ein Merkmal für echte Urämie

sehen, da er gelegentlich bei gesunden, etwas neurasthenischen Menschen zu beobachten ist.

Bei echter Urämie findet man öfter fibrilläre Muskelzuckungen, bemerkbar an feinen Bewegungen der Haut über den sich kontrahierenden Muskelfasern. Zuweilen auftretende Kontraktionen einzelner Muskeln und Muskelgruppen äußern sich in ruckartigen Bewegungen der Finger oder der Hände und in Sehnenhüpfen. Man hüte sich vor Verwechslung dieser einfachen motorischen Reizerscheinungen mit den großen epileptiformen Krämpfen bei der Pseudourämie. Diese einfachen motorischen Reizerscheinungen findet man bei der Harnvergiftung, besonders bei stärker herabgesetztem Calciumgehalt des Plasmas. Die Symptome ähneln dann dem Bild der Oxalsäurevergiftung, wobei der Plasma-calciumwert auch abnimmt (BECHER).

Wichtig ist die Tatsache, daß es im Krankheitsbild der echten Urämie im allgemeinen nicht zu richtigen epileptiformen Krämpfen kommt, obwohl man bei nephrektomierten Tieren ab und zu das Auftreten von Krämpfen beobachtet. Diese Krämpfe treten dann meist kurz vor dem Tode auf. Man kann jedoch aus diesen bei Tierversuchen beobachteten Krämpfen nicht folgern, daß sie mit den bei der akuten Pseudourämie auftretenden epileptiformen Krämpfen identisch sind. Man kann öfter nachweisen, daß das Vorkommen epileptiformer Krämpfe im Verlauf der echten Harnvergiftung auf einer Kombination von echter Urämie mit eklamptischer Urämie zurückzuführen ist. Es sind dann nicht nur andere Zeichen der akuten Pseudourämie mit nachweisbar, man kann aus der Liquordrucksteigerung auch das Bestehen eines stärker ausgebildeten Hirnödems annehmen. Es kann aber keinem Zweifel mehr unterliegen, daß es in seltenen Fällen auch mal durch echte Urämie bedingte epileptiforme Krampfanfälle bei schwerer Niereninsuffizienz gibt. Wir können das annehmen, wenn beim Krankheitsbild der echten Urämie Krämpfe ohne andere akut pseudourämische Symptome auftreten. Es können dann sogar die beiden Symptome, die bei der akuten Pseudourämie als Vorbedingung für ihr Zustandekommen fast immer vorhanden sind: Blutdrucksteigerung im Sinne des blassen Hochdruckes und Ödem oder Ödembereitschaft mal völlig fehlen. Die seltenen echt urämischen Krämpfe sind nicht so heftig wie die häufigeren pseudourämischen. Die Abnahme des Calciums im Serum könnte bei der Harnvergiftung auch tetanische Erscheinungen zur Folge haben. Es kommt Tetanie bei der echten Urämie in seltenen Fällen tatsächlich mal vor; im großen und ganzen ist es aber anders. Bei der Harnvergiftung ist die Calciumabnahme im Serum mit einer Azidose verbunden. Bei der Tetanie findet sich im Gegensatz dazu die Hypocalcämie zusammen mit Alkalose. Wenn man diesen wesentlichen Unterschied berücksichtigt, ist es verständlich, daß bei der echten Urämie die Tetanie nicht häufig vorkommt. LANDSIEDL beschreibt einen Fall von Schrumpfniere und Urämie mit halbseitigen Tetaniekrämpfen.

Bei der Harnvergiftung beobachtet man gelegentlich chronische Laryngitis. Im Kehlkopf können sich diphtherieähnliche Beläge zeigen. Es kann zu Stenosen kommen, bei denen Intubation oder Tracheotomie erforderlich werden kann. Eine mäßige, chronische Laryngitis, die zu Heiserkeit führt, beobachtet man keineswegs selten bei der echten Urämie.

Manchmal beobachtet man eine besondere Druckempfindlichkeit der Muskulatur. Neuralgien findet man — wie besonders KLEIST betont hat — im Krank-

heitsbild der Urämie sehr selten. Ein Patient mit Facialis- und Trigeminusneuralgie bei echter Urämie ist von CHANTEMESSE und TENESSON beschrieben worden.

d) Retinitis angiospastica, Myodegeneratio angiospastica, Perikarditis.

Meist beobachtet man am Augenhintergrund bei der echten Urämie das typische Bild der Retinitis albuminurica. Nach dem Vorschlage VOLHARDS spricht man jetzt besser von Retinitis angiospastica. Es gibt aber zweifellos Zustände von echter Urämie, bei denen die charakteristischen Augenhintergrundveränderungen, die weißen, kalkspritzerartigen Flecken in der Maculagegend völlig fehlen. Die Retinitis albuminurica hat mit der Niereninsuffizienz nichts zu tun; sie ist die Folge der Durchblutungsstörung der Retina und diese wieder die Folge des Angiospasmus beim blassen Hochdruck VOLHARDS. Wenn kein kausaler Zusammenhang mit der Niereninsuffizienz besteht, ist es nicht verwunderlich, daß auch mal echte Urämie vorkommt ohne Augenhintergrundsbefund. Es handelt sich dann um Fälle, bei denen die Blutdrucksteigerung fehlt oder gering ausgebildet ist. In der Regel haben die Patienten mit echter Urämie eine Erhöhung des Blutdrucks und dabei auch dann eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Blutdruckerhöhung beobachtet man aber nicht regelmäßig, sie fehlt öfter bei Kindern mit echter Urämie, weiterhin fehlt sie bei nephrotischen Schrumpfnieren, öfter bei nekrotisierenden Nephrosen; ferner vermißt man manchmal die Blutdruckssteigerung bei der akuten echten Urämie, die infolge von Anurie auftritt. Bei einem kleinen Teil der Urämiefälle im Verlauf von Schrumpfnieren fehlt ebenfalls die Blutdrucksteigerung. Das Fehlen der Blutdrucksteigerung bei echter Urämie ist nicht immer ein Zeichen einer ausgesprochenen Herzinsuffizienz. Kranke mit schwachem Gefäßsystem, z. B. Tuberkulose bringen nicht selten die Blutdrucksteigerungen gar nicht auf. Man kann aber dann nicht von einer Dekompensation sprechen. Wir können auch vermuten, daß unter den zahlreichen bei Niereninsuffizienz retinierten Substanzen sich blutdrucksenkende befinden. Auch auf diese Weise könnte man das Fehlen einer Blutdrucksteigerung erklären. Einzelheiten sind aber hier nicht bekannt.

Wir haben keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß bei der urämischen Intoxikation auch eine erhebliche Vergiftung oder Schädigung des Myokards eintritt. Bei der Harnvergiftung kommen allerdings Veränderungen im Elektrokardiogramm vor, die auf eine Schädigung des Myokards hinweisen könnten. Verlängerte Überleitungszeit, Veränderung des QRS.-Komplexes und zu tiefe Lage des ST.-Intervalls. Diese Veränderungen hängen aber, wie BECHER gezeigt hat, nicht mit der urämischen Intoxikation, sondern mit dem blassen Hochdruck zusammen. BECHER spricht von Myodegeneratio angiospastica. Der Ausdruck erklärt das Zustandekommen der Myokardveränderungen. Bei der echten Urämie beobachtet man auch Zeichen von Herzschwäche, besonders Insuffizienz des linken Ventrikels. Dabei kann Pulsus alternans und Neigung zu Lungenödem auftreten. Im Wesentlichen handelt es sich dann um Insuffizienzerscheinungen des Hypertonikerherzens.

Wichtiger und mehr hervortretend als Veränderungen am Myokard und als Zeichen von Myokardschwäche sind perikarditische Veränderungen bei der echten Urämie. Recht oft findet man bei der Harnvergiftung Zeichen einer

trockenen Perikarditis. Nur selten entwickelt sich im Anschluß an die Pericarditis sicca ein Exsudat. Es kommt zu fibrinösen Auflagerungen auf den perikardialen Blättern. Infolgedessen hört man deutliches perikardiales Reiben. Die Entzündung ist meist steril. Mikroorganismen werden fast nie gefunden. Irgendwelche Beschwerden treten in der Regel nicht auf. Die Komplikation wird aus dem Reibegeräusch diagnostiziert. Die Perikarditis tritt in der Regel erst wenige Wochen vor dem Tode auf. Nur selten kommt es zu einer Entzündung anderer seröser Häute. Urämische Peritonitis ist allerdings beschrieben worden (GOUGEROT).

Während bei der akuten falschen Urämie die Temperatur eher erhöht zu sein pflegt, beobachtet man bei der echten Harnvergiftung meist niedrige Temperaturen. Diese Veränderung der Körpertemperatur kann sich schon frühzeitig zeigen, bevor andere Zeichen der Urämie vorhanden sind.

e) Tiefe Atmung.

Von großer Wichtigkeit unter den Symptomen der echten Urämie ist die veränderte Atmung. Es kann zu richtiger tiefer Atmung kommen, die der tiefen Atmung des diabetischen Komas völlig gleicht. Im allgemeinen ist aber die erschwerte Atmung bei der urämischen Azidose nicht so tief wie bei der diabetischen Azidose. Die Atemexkursionen sind bei der urämischen tiefen Atmung geringer. Die urämische Dyspnoe wird nicht als Lufthunger empfunden, die Atmung ist ganz geräuschlos. Manchmal wird die schnarchende, geräuschvolle stertoröse Atmung eines komatösen Apoplektikers fälschlicherweise als tiefe Atmung eines Nierenkranken angesehen. Die Patienten liegen bei der tiefen Atmung ganz ruhig da; die Atmung ist leise oder überhaupt nicht hörbar. Lufthunger wird von den Patienten nicht empfunden. Manchmal kommt es bei der tiefen Atmung zum Ausfall einiger Atemzüge. Man kann dann ohne genauere Beobachtung annehmen, daß es sich um CHEYNE-STOKESSches Atmen handle. Es fehlt aber das charakteristische An- und Abschwollen, das allmähliche Größer- und Kleinerwerden der Atemexkursionen.

Bei der echten Urämie beobachtet man in der Regel einen charakteristischen urinösen Geruch der Atemluft. Zum Teil beruht der Geruch auf der Gegenwart von Ammoniak, dessen Nachweis man durch Erzeugung von Salmiaknebeln leicht führen kann. Wenn man einen mit Salzsäure angefeuchteten Glasstab vor den Mund des Patienten hält und ausatmen läßt, beobachtet man oft die Entstehung von weißen Nebeln aus Chlorammonium. Bei echter Urämie tritt manchmal eine Bronchitis hinzu, aus der sich eine Bronchopneumonie entwickeln kann. Die croupöse Pneumonie kommt bei der Urämie auch gelegentlich vor; wenn dabei Herzschwäche eintritt, kommt es zu Lungenödem. Die Kranken sterben allermeist dann an der Pneumonie. Patienten mit echter Urämie bekommen leichter Infektionen verschiedenster Art. Doch ist die Anfälligkeit nicht so groß wie beim Diabetes.

f) Magen-Darmsymptome.

Magen- und Darmscheinungen treten im Krankheitsbild der Harnvergiftung besonders hervor. Diese gastrointestinalen Symptome muß man streng abgrenzen von den auch bei der akuten Pseudourämie manchmal auftretenden Magenerscheinungen. Bei der Krampfurämie kann es ja bekanntlich zu cerebralem

Erbrechen kommen. Bei der echten Urämie besteht das Erbrechen über lange Zeit hinaus. Bei der Pseudourämie tritt es dagegen mehr anfallsartig auf. Die Magen-Darmscheinungen der echten Urämie sind bei den einzelnen Patienten sehr verschieden stark ausgebildet. Bei manchen Kranken fehlen Magen-Darmsymptome vollständig. Das zeigt sich besonders dann, wenn die tiefe Atmung in deutlicher Weise ausgebildet ist. Bei anderen Kranken stehen aber die Magen-Darmscheinungen ganz im Vordergrund und beherrschen das Krankheitsbild.

Die gastrointestinalen Symptome können den ganzen Darmkanal betreffen. Zunächst kann es zu einer urämischen Stomatitis kommen. Wir nehmen an, daß dieselbe, ebenso wie die urämische Enteritis und Gastritis, durch Ammoniak erzeugt wird. Ammoniak wird nicht mit dem Speichel und mit anderen Verdauungssekreten ausgeschieden. Es entwickelt sich erst aus Harnstoff in der Mundhöhle oder auch im Magen und Darm unter der Einwirkung von ureatische Fermente bildenden Bakterien. In der Mundhöhle sind bei Urämie solche Bakterien festgestellt worden, die den Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure zersetzen (TIEDEMANN und KELLER). Bei der urämischen Stomatitis kann die Speichelsekretion stark sein. FISHBERG gibt an, daß täglich bis zu $\frac{3}{4}$ Liter Speichel sezerniert werden können. Häufiger ist aber die Speichelsekretion gering und die Mundschleimhaut trocken, geschwollen und mit dickem grauem Belag bedeckt. In der Mundhöhle kommen auch gangränöse Prozesse, Blutungen und Ulcerationen bei echter Urämie vor. Die Nahrungsaufnahme und das Kauen werden durch die Stomatitis erheblich erschwert. Die gleichzeitig vorhandene Gastritis stört die Nahrungsaufnahme noch stärker.

Bei der echten Urämie kommt die urämische Gastritis oft vor. Sie führt zu heftigem und manchmal lange andauerndem Erbrechen, welches jeder Therapie trotzen kann. Große Mengen einer bisweilen gallig gefärbten Flüssigkeit werden dabei entleert. Das Erbrechen kann jede Nahrungsaufnahme unmöglich machen, so daß künstliche Ernährung durch Jejunostomie notwendig werden kann. Die Kranken verlieren den Appetit und äußern in ähnlicher Weise wie beim Magencarcinom Widerwillen gegen Fleisch und Fleischspeisen. Die urämische Gastritis kann diffuse Schleimhautblutungen verursachen, selten können sogar umfangreiche Blutungen wie bei einem *Ulcus ventriculi* entstehen und die Patienten daran zugrunde gehen. Die durch die Gastritis erheblich beeinträchtigte Ernährung kann durch eine schmerzhafte Entzündung und Schwellung der Speicheldrüsen noch wesentlich verschlechtert werden. Die Entzündung der Speicheldrüsen, die von einer urämischen Stomatitis ausgeht, kann zu einer Kieferklemme führen. Nach PEYNE ist die akute Parotitis nicht selten das erste Zeichen einer latenten Urämie.

Neben der urämischen Gastritis bestehen öfter auch eine urämische Enteritis und Kolitis. Auch hierbei können Nekrosen und Ulcerationen der Schleimhaut vorkommen. Es können dysenterieähnliche Krankheitsbilder entstehen. Ruhrartige Durchfälle können eintreten. Ulcerationen entstehen im Darm an den PEYERSchen Plaques und an den Solitärfollikeln des unteren Ileum. Sie kommen aber auch im Coecum und im Colon ascendens vor. Ebenfalls können sie sich in den untersten Darmpartien entwickeln und sind dann der rektoskopischen Betrachtung zugänglich. Die urämische Enteritis tritt im allgemeinen gegen die urämische Gastritis im klinischen Bild der echten Urämie

zurück. Jedenfalls treten im Krankheitsbild der echten Urämie die Magensymptome in der Regel stärker hervor als die Erscheinungen von seiten des Darmes.

Bei dem urämischen Erbrechen werden beträchtliche Mengen Chlor und Harnstoff aus dem Körper entfernt. Mit einem Magensaft, der reichlich Salzsäure enthält, verliert der Organismus durch das urämische Erbrechen auch nicht geringe Mengen von sauren Valenzen. Daher kann das Erbrechen bei schwerer Niereninsuffizienz auf eine Azidose günstig wirken. Die Beobachtung am Krankenbett lehrt tatsächlich, daß diejenigen Kranken, die reichlich und über lange Zeit hinaus erbrechen, nur selten oder überhaupt nicht die tiefe Atmung zeigen. Bei diesen Kranken ist auch die Alkalireserve des Blutes nicht so stark herabgesetzt wie bei den Patienten mit echter Urämie, die nicht erbrechen, aber tiefe Atmung haben. Das urämische Erbrechen kann als ein vikariierender Prozeß angesehen werden. Tatsächlich werden nicht geringe Mengen von Schlacken auf diese Weise aus dem Organismus entfernt. Doch reicht die vikariierende Tätigkeit des Magen-Darmkanals keineswegs aus, um die gestörte Nierenfunktion zu ersetzen. Die harnfähigen Substanzen steigen trotz reichlichen Erbrechens in Blut und Geweben immer mehr an, bis der Tod an echter Urämie erfolgt.

g) Chemische Blutveränderungen.

Es gibt keine echte Urämie ohne starke Zunahme der harnfähigen Substanzen im Blut und in den Geweben. Man findet den Reststickstoff, den Harnstoff, die Harnsäure, das Kreatinin, die aromatischen Darmfäulnisprodukte Phenol, Kresol, Diphenole, Indican, aromatische Oxysäuren, Indolessigsäure im Blut stark vermehrt. Oft beobachtet man im entweißten Blut bei der echten Urämie auch eine Zunahme des freien und gebundenen Aminostickstoffes, der in erster Linie auf die Aminosäuren zu beziehen ist (BECHER und HERRMANN). Dann kann auch der Kreatinwert erhöht gefunden werden. Das ist jedoch keineswegs regelmäßig der Fall.

Ferner kommt es zu einer Zunahme des Kalium- und Magnesiumwertes. Der Anstieg des Magnesiums ist nicht beträchtlich (BECHER). Auch Phosphorsäure und Schwefelsäure steigen im Blut bei der echten Urämie an.

Im Gegensatz zu den genannten Substanzen findet man aber das Kochsalz bei der echten Urämie nur selten vermehrt, öfter ist sein Wert im Serum sogar herabgesetzt. Es besteht eine gewisse Hypochlorämie. Dieselbe ist aber bei der echten Urämie doch nicht so stark, wie bei den Zuständen von Hypochlorämie, wie sie z. B. infolge reichlichen Erbrechens bei Pylorusstenose vorkommen können. Bei der echten Urämie geht die Abnahme des Serum-Kochsalzwertes bis auf etwa 500 mg-% herab. Bei den anderen Hypochlorämien ist die Abnahme bekanntlich wesentlich stärker. Auf den Zustand der Hypochlorämie kommen wir im Kapitel: Pathogenese der echten Urämie zu sprechen.

BECHER, ENGER und HERRMANN fanden bei schwerer Niereninsuffizienz und echter Urämie beträchtliche Anstiege der ätherlöslichen organischen Säuren im Blutserum. Aus den quantitativen Verhältnissen läßt sich errechnen, daß diese ätherlöslichen Säuren die urämische Azidose erzeugen. Sie verdrängen die Kohlensäure aus dem Blut. Es kommt daher zu einer Abnahme der Alkalireserve, wie sie in verschieden starker Ausbildung bei der echten Urämie allemal

gefunden wird. Man beobachtet dabei immer, daß diejenigen Kranken, die tiefe Atmung zeigen, noch niedrigere Alkalireservewerte aufweisen als diejenigen Patienten mit echter Urämie, bei denen eine tiefe Atmung fehlt. Das Calcium zeigt bei echter Urämie keinen Anstieg im Serum, es ist vielmehr vermindert.

Bei jeder echten Urämie beobachtet man eine erhebliche Zunahme der Darmfäulnisprodukte im Blut. Diese Zunahme kann man leicht mit der von BECHER angegebenen Xanthoproteinreaktion feststellen. Diese Reaktion weist immer eine starke Zunahme bei echter Urämie auf; zu gleicher Zeit ist auch die Indicanprobe im Serum stark positiv. Die klinischen Symptome der echten Urämie gehen ganz vorwiegend der Stärke der Retention der aromatischen Substanzen im Blut parallel. Eine echte Urämie darf nicht diagnostiziert werden, wenn im Blut eine Zunahme der aromatischen Substanzen vermißt wird oder nur gering ist, auch dann nicht, wenn der Harnstoff und der Reststickstoff einen deutlichen Anstieg aufweisen. Man kann immer wieder beobachten, daß die klinischen Symptome der echten Urämie am Krankenbett der Höhe der Retention der Darmfäulnisprodukte stärker parallel gehen als dem Grad der Harnstoff- und Reststickstoffzunahme. Man kann auch bei hohen Harnstoffwerten von 300 mg-% Zeichen von echter Urämie vermissen, wenn dabei die aromatischen Darmfäulnisprodukte im Blut nur wenig vermehrt sind. Man findet aber bei starker und einwandfrei festgestellter Zunahme der aromatischen Darmfäulnisprodukte stets auch Zeichen von echter Urämie. Die im Organismus retinierten Stoffe lassen sich nicht nur im Blut, sondern auch in den Geweben in beträchtlichen Mengen nachweisen. Wenn man die absoluten Mengen der retinierten Substanzen berechnet, so ergibt sich, daß in den Geweben und besonders in der Muskulatur erheblich mehr an Harnschlacken retiniert wird als im Blut (BECHER).

Es kommt bei der echten Urämie auch zu einem Anstieg der harnfähigen Substanzen im Liquor cerebrospinalis. Die Werte sind aber hier doch nicht ganz so hoch wie im Blut. Besonders sind die aromatischen Substanzen im Liquor cerebrospinalis lange Zeit nicht vermehrt, auch dann, wenn bei Niereninsuffizienz schon ein deutlicher Anstieg von intermediären Eiweißabbauprodukten im Liquor cerebrospinalis vorhanden ist. Offenbar werden die Darmgifte an der Blutliquorschranke lange Zeit zurückgehalten und so an ihrem Eintritt in das Zentralnervensystem verhindert. Wenn aber die Symptome der echten Urämie auftreten, findet man auch im Liquor eine Zunahme der Darmfäulnisprodukte. Die Verhältnisse liegen so, daß die klinischen Symptome der echten Urämie besonders deutlich werden, wenn die Darmgifte die Blutliquorschranke passiert haben und mit dem Liquor dann in das Gewebe des Zentralnervensystems hineingelangen. Es ist anzunehmen, daß das Durchlässigwerden der Blutliquorschranke für die Darmgifte schließlich durch die starke Harnstoffretention entsteht (BECHER). Wir wissen durch Untersuchungen von BECHHOLD und ZIEGLER und von BAUR, daß der Harnstoff die Durchlässigkeit von Kolloiden und auch von tierischen Geweben (BAUR) erheblich steigert.

h) Verschiedene Formen der echten Urämie.

Die einzelnen erwähnten Symptome der echten Urämie sind bei den verschiedenen Kranken recht verschieden ausgebildet. Bestimmte Symptomgruppen stehen nicht selten ganz im Vordergrund. Man kann die echte Urämie danach in mehrere Untergruppen einteilen. Nicht selten sind diese Gruppen

deutlich voneinander zu trennen. Es kommen aber auch Übergänge vor. Bei vielen Kranken überwiegen die gastrointestinalen Symptome. Das Erbrechen und die übrigen Magen-Darmerscheinungen stehen so im Vordergrund, daß man von einer gastrointestinalen Form der echten Urämie sprechen kann. Diese Kranken zeigen dann keine tiefe Atmung oder sie weisen die urämische Dyspnoe erst ganz kurz vor dem Tode auf. Bei der gastrointestinalen Form der echten Urämie ist die Ammoniakbildung auf den Schleimhäuten des Magen-Darmkanals besonders stark. Bei den Kranken beobachtet man einen stark urinösen Geruch der Atemluft.

Nicht so häufig wie die gastrointestinale Form der echten Urämie ist die azidotische Form, bei der die tiefe Atmung ganz im Vordergrund steht. Wir erwähnten das bereits. Solche Kranke können zunächst ganz wie ein Coma diabeticum aussehen, da sie außer der tiefen Atmung keine wesentlichen, stärker hervortretenden Symptome zeigen. Es kann dabei auch wie bei dem diabetischen Koma eine gewisse, wenn auch nur leichte Hypotonie der Bulbi bestehen. Bei der echten Urämie fehlt aber meist die vollkommene Bewußtlosigkeit wie beim Coma diabeticum oder sie tritt erst kurz vor dem Tode auf. Die Kranken sind schwer besinnlich, benommen und soporös. Auf einen energischen Anruf hin pflegen sie doch noch zu reagieren. Die azidotischen Formen der echten Urämie unterscheiden sich vom diabetischen Koma zunächst nur durch den urinösen Geruch der Atemluft, die beim Diabetes bekanntlich den charakteristischen Acetongeruch aufweist.

Seltener sieht man bei der echten Urämie Formen, bei denen nervöse oder psychische Symptome im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. Psychische Unruhe oder Erregung, Reflexsteigerung, Sehnenhüpfen, fibrilläre Zuckungen fallen besonders auf. Zum Teil mögen die Symptome mit der Calciumabnahme im Serum in Zusammenhang stehen. Ausgesprochen psychotische Zustände mit Desorientiertheit, Verwirrtheit und starker Erregung sind wohl in ihrer Entstehung so zu deuten, daß eine bestimmte Disposition hier mitspielt und daß nur Kranke mit bestimmter Konstitution und mit besonderer Neigung zu psychischen Erkrankungen hier in Frage kommen. Bei besonders disponierten Patienten kann offenbar die urämische Intoxikation auch einmal einen psychotischen Zustand erzeugen. Es sei nochmals betont, daß es auch Mischformen dieser Untergruppen und auch Übergänge gibt.

2. Pathogenese der echten Urämie.

Man findet die echte Harnvergiftung nur beim Bestehen einer schweren Niereninsuffizienz, wobei die Blutuntersuchung regelmäßig eine starke Erhöhung des Reststickstoffes, des Harnstoffes, des Kreatinins, der Harnsäure, des Indicans und der übrigen aromatischen Substanzen ergibt. Der abiurete Stickstoff weist nicht nur im Blut, sondern, wie BECHER zeigen konnte, auch in den Geweben eine starke Vermehrung auf. Man findet in den Geweben größere Mengen von Harnschlacken als in der Blutflüssigkeit. Auch die Untersuchung des Harnes ergibt bei echter Urämie stets Zeichen einer Niereninsuffizienz. Das spezifische Gewicht des Harns ist um 1010 herum fixiert, liegt also im Bereich des Wertes, den das Serum nach Enteiweißung zeigt. Das spezifische Gewicht des Harns kann allerdings kurz vor dem Tode etwas ansteigen. Dabei wird aber die Isothenurie gewahrt. Der Anstieg ist einfach darauf zurückzuführen, daß bei

starker Retention von Eiweißschlacken auch das spezifische Gewicht im Serum etwas in die Höhe geht.

Man beobachtet bei echter Urämie einen auffallend blassen, manchmal nahezu farblosen Harn. Die Erklärung hierfür ist darin zu sehen, daß die insuffiziente Niere nicht mehr in der Lage ist, aus Harnfarbstoffchromogenen durch oxydative Prozesse Farbstoffe selbst herzustellen (BECHER). Die Harnfarbstoffe werden wahrscheinlich als Vorstufen zum Teil im Darm gebildet, gelangen als farblose Chromogene an die Niere heran, wo sie dann in der Norm durch oxydative Prozesse in die Farbstoffe übergeführt werden (BECHER). Diese Fähigkeit der Überführung hat die schwer insuffiziente Niere verloren (BECHER). Die farblosen Harnfarbstoffvorstufen werden jedoch bei Niereninsuffizienz teilweise auch im Blut oder in den Geweben retiniert. Bei echter Urämie weist das Serum eine blasser Farbe auf, es enthält keine Farbstoffe, wohl aber Farbstoffvorstufen. Die Farbstoffe lassen sich aus den Farbstoffvorstufen auch im Serum und in Gewebsextrakten ohne Schwierigkeit durch oxydative Maßnahmen erzeugen. Bei echter Urämie sammeln sich die Farbstoffvorstufen auch in der Haut an, wo sie durch den Einfluß des Lichtes im Gesicht und an den Händen in die Farbstoffe selbst überführt werden (BECHER).

Die klinischen Symptome der echten Harnvergiftung können als Zeichen einer Intoxikation durch retinierte harnfähige Substanzen angesehen werden, wobei es möglich und sogar wahrscheinlich ist, daß eine gegenseitige Beeinflussung, Verstärkung oder auch teilweise Abschwächung der Wirkung der einzelnen Gifte besteht. Die retinierten Substanzen können weitere Störungen verursachen, wie z. B. Steigerung des Eiweißumsatzes, Bildung von Säuren, die ihrerseits wiederum echt urämische Symptome erzeugen können. Man sollte nicht, wie es bisher vielfach geschah, nach einem einzigen Urämiegift suchen. Sicher stellt die Urämie ein ganz kompliziertes Vergiftungsbild dar. Wir können deshalb nur versuchen, einzelne Teilsymptome des Vergiftungsbildes auf bestimmte, retinierte Substanzen oder besser noch auf Gruppen von retinierten Substanzen zurückzuführen.

Was zunächst die bei der echten Harnvergiftung vorkommenden Hautveränderungen, die Urämiden, anbelangt, so ist über deren Entstehung nichts Sicheres bekannt. Vielleicht spielen die retinierten Darmgifte eine kausale Rolle. Es ist bekannt, daß Phenolvergiftungen Hautveränderungen erzeugen können. Denkbar wäre auch, daß die Urämiden mit einer Retention von Jod- oder Bromionen in Zusammenhang stehen, da dem Organismus auch kleine Brom- und Jodmengen mit der Nahrung zugeführt werden. Vielleicht häufen sich dann diese Ionen, die bei Niereninsuffizienz auch retiniert werden könnten, ebenso wie das ihnen chemisch verwandte Chlor, besonders in der Haut an.

Bei der echten Harnvergiftung besteht immer eine in der Regel nicht geringgradige Anämie. Der Hämoglobingehalt liegt meist tiefer als 70%. Wir können auf Grund von Blutmengebestimmungen annehmen, daß es sich um eine wahre Anämie handelt und nicht oder doch in der Hauptsache nicht um eine Anämie durch Hydrämie. Hierbei kann allerdings Blutverwässerung mit einer Rolle spielen. Wir wissen, daß nach Herausnahme der Nieren eine zunehmende Hydrämie eintritt, bei gleichzeitigem Ansteigen des Reststickstoffes (BECHER). Hiermit ist jedoch die Anämie bei Schrumpfnieren und echter Harnvergiftung nicht erklärbar. Es handelt sich in der Hauptsache um eine

wirkliche, absolute Anämie. Der Bilirubingehalt des Serums ist dabei nicht vermehrt. Eine größere Ausscheidung von Urobilin tritt ebenfalls nicht ein. Hieraus wäre zu folgern, daß es sich um eine Anämie infolge von Erschöpfung der blutbildenden Organe handelt. Es kann jedoch auch ein vermehrter Blutuntergang dabei mitspielen. Man findet in den inneren Organen bei der echten Harnvergiftung Ablagerung von Eisen, was als Folge einer vermehrten Hämolyse aufgefaßt werden muß. Welche von den retinierten Substanzen die Anämie erzeugen, ist noch nicht sichergestellt. BECHER beobachtete das Eintreten der Anämie dann, wenn aromatische Darmfäulnisprodukte in Blut und Gewebe retiniert werden. Mit der Retention dieser aromatischen Substanzen nimmt die Anämie an Intensität zu. Diese Tatsachen führen zu der Vermutung, daß die Anämie durch die retinierten aromatischen Substanzen erzeugt wird. Wir wissen, daß es bei chronischer Phenolvergiftung auch zu Blutarmut kommen kann, und es gibt eine Reihe von aromatischen, dem Phenol verwandten Körpern, die ebenfalls Anämien erzeugen können.

a) Bedeutung der Darmfäulnisprodukte.

BECHER konnte die Feststellung machen, daß bei der echten Harnvergiftung die Symptome weniger der Höhe des Reststickstoffes als der Höhe der aromatischen Substanzen im Blut parallel gehen. Man kann besonders bei der akuten Nephritis hohe Reststickstoff-, Harnstoff- und Harnsäurewerte im Blut bei fehlender oder nur geringer Retention von aromatischen, aus dem Darm stammenden Substanzen beobachten. Dabei bestehen dann auch keine klinischen Symptome der echten Harnvergiftung. Bei Schrumpfnieren können bei ebenso hohen Reststickstoff-, Harnstoff- und Harnsäurewerten schon sichere Zeichen der Urämie vorliegen; man findet dann aber stets eine starke Vermehrung der aromatischen Substanzen. Die Intensität der urämischen Symptome geht besonders dem Ausfall der BECHERSchen Xanthoproteinreaktion parallel. Es gibt keine echte Urämie ohne positive Xanthoprotein- und Indicanreaktion. Die Xanthoproteinreaktion wird von den aromatischen Darmfäulnisprodukten gegeben, und der Grad ihres Ausfalles gibt uns ein Maß für die Retention solcher Darmfäulnisprodukte an. Ein ähnliches Verhalten wie die Xanthoproteinreaktion von BECHER zeigt auch die Indicanreaktion im Serum.

HAKEN hat an der Frankfurter Klinik versucht, die Giftigkeit des Urämikerblutes durch Untersuchungen über den Einfluß des Blutes auf das Wachstum von *Lupinus albus*-Samen festzustellen. Während sich beim Blut gesunder Menschen nur eine geringe wachstumshemmende Wirkung zeigte, erwies sich das Urämikerblut als stark wachstumshemmend auf die Keimlinge. Es ist sehr bemerkenswert, daß die Toxizität des Blutes dem Indicangehalt parallel lief. Wir können daher auch aus diesen Versuchen den Schluß ziehen, daß den aromatischen Darmfäulnisprodukten eine besondere Rolle bei der Pathogenese der echten Urämie zufällt.

Wir können die Vermutung äußern, daß der Temperaturabfall, den man oft bei echter Harnvergiftung findet, auch mit einer Retention aromatischer Darmfäulnisprodukte in Zusammenhang steht. Bekanntlich führt die chronische Phenolvergiftung zu einer Temperatursenkung. Die Ursache der Temperatursenkung bei der echten Urämie ist jedoch nicht nur eine Retention von Phenol

und Phenolderivaten. Es ist bekannt, daß auch der Harnstoff temperatur-senkend wirken kann (MOZER, MERKLEN und GOUNELLE). Es ist möglich, daß diese Harnstoffwirkung dadurch zustande kommt, daß den temperatur-senkenden, aromatischen Substanzen das Eintreten in Zellen und Gewebe durch den Harnstoff erleichtert wird. BAUR hat durch seine Untersuchungen die stärkere Wirkung der Gifte und Pharmaca bei gleichzeitiger Zugabe von Harnstoff bewiesen. Der Harnstoff vermittelt den Stoffen das Eintreten in die Zelle.

Die Allgemeinsymptome der echten Urämie, die Schwäche, Mattigkeit und Abmagerung dürften wohl auch zum Teil auf eine Retention der Darm-fäulnisprodukte zurückzuführen sein, da ähnliche Zustände bei der chronischen Phenolvergiftung ebenfalls auftreten; allerdings können auch noch andere Ursachen zugrunde liegen, z. B. kann die allgemeine Ischämie der Gewebe beim blassen Hochdruck sowie die Retention von Aminen ähnliche Folgen haben.

Daß die Darmgifte bei der Pathogenese der echten Urämie von Wichtigkeit sind, läßt sich experimentell beweisen. Eine bedeutende Verschlechterung der echt urämischen Symptome bei gleichzeitiger Zunahme der Intensität der BECHERSchen Xanthoproteinreaktion tritt ein, wenn man Aminosäuregemische rectal appliziert (BECHER und KOCH). Im Gegensatz hierzu verursachen Harnstoffgaben eine bedeutend geringere Beeinflussung der klinischen Symptome, wobei jedoch der Harnstoff durchaus nicht für völlig harmlos angesehen werden darf. Hierauf kommen wir noch später zu sprechen. Bei schwerer Niereninsuffizienz und echter Urämie fand BECHER im Blut Phenolwerte, wie sie in gleicher Höhe auch bei mittelschweren künstlichen Phenolvergiftungen vorkommen. Auch aus dieser Tatsache glaube ich den Schluß ziehen zu können, daß die Phenolretention bei Niereninsuffizienz nicht gleichgültig ist.

Fernerhin nehmen wir an, daß die retinierten Darmfäulnisprodukte noch eine weitere Schädigung der kranken Niere nach sich ziehen. Wie von BECHER und seinen Mitarbeitern festgestellt wurde, kommt es bei der echten Urämie nicht nur zu einer Retention von gekuppeltem und entgiftetem Phenol, sondern es erscheinen auch freie, nichtgekuppelte Phenolkörper im Blut. Diese Stoffe sind besonders giftig. Da bei der künstlichen Phenolvergiftung die Niere mitgeschädigt wird, ist zu vermuten, daß die Progredienz der Schrumpfnieren zum Teil auch auf die Phenolretention zurückzuführen ist. Manche Beobachtungen sprechen für diese Annahme. Ich beobachtete bei einem Patienten, der zu Suicidzwecken Lysol getrunken hatte, anschließend eine richtige diffuse Glomerulonephritis mit Niereninsuffizienz und Isosthenurie.

Das Auftreten nichtentgifteter Darmfäulnisprodukte bei echter Urämie kann folgendermaßen erklärt werden: Durch die Anhäufung der Kupplungsprodukte in Blut und Gewebe tritt schließlich ein Versagen der Entgiftung ein. Daß die Entgiftungsvorgänge beim Fehlen einer Wegschaffung der Kupplungsprodukte darunter leiden, ist eine bekannte biologische Tatsache. Andere Ursachen für die Störung der Entgiftung sind nicht auszuschließen. Bei der echten Urämie beobachtet man auch eine Retention von Aminen im Blut. Es gibt Amine, die auf Kuppelung und Entgiftung der Phenole störend einwirken. Diese Eigenschaft haben die normalerweise in ganz geringen Mengen im Harn ausgeschiedenen Diamine. Wahrscheinlich werden Diamine auch bei Niereninsuffizienz retiniert.

Der Stoffwechsel ist durch retiniertes, freies Phenol in dem Sinne beeinflussbar, daß durch eine gewisse Störung von Verbrennungsvorgängen saure Stoffwechselprodukte entstehen können. Bei der echten Urämie finden wir Säuren im Blut und Gewebe angehäuft, wobei es sich nach Feststellungen von BECHER, ENGER und HERMANN vorwiegend um organische, ätherlösliche Säuren handelt. Beim Zustandekommen der urämischen Azidose spielt neben der Säureanhäufung in Blut und Geweben noch eine Alkaliverarmung des Organismus infolge der bei Urämie gestörten Ammoniakbildung in der Niere eine Rolle. Die Säureanhäufung in Blut und Geweben beruht teils auf Retention, teils auf Mehrbildung von Säuren in den Geweben und im Blut. Die Phenole können bei der Mehrbildung der Säuren in dem oben geschilderten Sinne mitwirken.

Das chemische Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei Niereninsuffizienz und echter Urämie spricht auch für die pathogenetische Bedeutung der Phenole. Man findet bei Niereninsuffizienz auch einen Anstieg der intermediären Eiweißabbauprodukte im Liquor cerebrospinalis. Dabei kommt es zu einer Erhöhung des Harnstoffs, der Harnsäure und des Kreatinins. Die Werte sind jedoch nicht ganz so hoch wie die Blutwerte. Im Liquor cerebrospinalis findet man bei Niereninsuffizienz zunächst kein Ansteigen der Darmfäulnisprodukte, im Gegensatz zu den intermediären Eiweißabbauprodukten, die im Liquor dann doch erhöht sind. Die Blutliquorschranke, die ursprünglich für Darmfäulnisprodukte nicht durchlässig ist, läßt aber später dann die aromatischen Darmgifte doch durch. In diesem Zeitpunkt setzen die klinischen Symptome der echten Urämie ein. Man beobachtet also bei der Blutliquorschranke gegen die aromatischen Darmgifte ein anderes Verhalten als gegen die intermediären Eiweißabbauprodukte. Die Darmgifte treten nicht gleich in den Liquor und damit an das Zentralnervensystem heran, sondern werden lange Zeite zurückgehalten. Man findet die Zeichen der echten Harnvergiftung, wenn eine Darmgiftretention im Liquor nachweisbar wird. Es ist nicht einfach, einen Grund für das Durchlässigwerden der Blutliquorschranke für Darmgifte zu finden; vielleicht erhöht der Harnstoff die Permeabilität. Es wurden bereits die Untersuchungen von BAUR erwähnt, die ergaben, daß der Harnstoff ein rascheres Eindringen von Giften in die Zellen und Gewebe ermöglicht. BECHER äußerte diese Vermutung schon früher im Anschluß an Untersuchungen von BECHOLD und ZIEGLER, die eine durch den Harnstoff bedingte Steigerung der Durchlässigkeit von Gallerten für Elektrolyte und Nichtelektrolyte nachwiesen.

Bei echter Urämie können auch Amine retiniert werden. BECHER wies bei echter Urämie das Vorhandensein flüchtiger Amine nach. Bekanntlich verursachen bereits geringe Mengen von Aminen starke Wirkungen, so kann z. B. die Phenolentgiftung gestört werden oder eine Steigerung des Eiweißumsatzes erfolgen. Ferner können die Amine narkotisch wirken und den Blutdruck beeinflussen. Nähere Einzelheiten über ihre Wirkungen bei echter Urämie sind uns hier, wie bei vielen anderen Giften, noch nicht bekannt, wir können jedoch annehmen, daß sie bei der Pathogenese neben anderen Giften mitwirken. Ein giftiges, aromatisches Amin wies CHROMETZKA bei Urämie im Serum nach. Es ist wahrscheinlich, daß mehrere aromatische Amine im Serum bei der Urämie retiniert werden. Der chemische Nachweis aromatischer Amine im Blut ist methodisch nicht leicht.

Man kann die echte Urämie bis zu einem gewissen Grade als eine intestinale Autointoxikation auffassen. Ich bin mir völlig darüber klar, daß die bisher geschilderten pathogenetischen Faktoren noch in mancher Hinsicht der exakten Beweise bedürfen. Die Verhältnisse werden durch die Anwesenheit zahlreicher Gifte recht kompliziert. Wir müssen uns damit begnügen, da, wo Sicheres nicht gesagt werden kann, Wahrscheinlichkeiten, ja sogar Möglichkeiten zu erörtern.

b) Die Bedeutung der intermediären Eiweißabbauprodukte.

Die Pathogenese der echten Urämie ist mit dem bisher Gesagten noch keinesfalls erschöpft. Es sind noch eine Reihe anderer Faktoren von Bedeutung. Die echte Urämie ist, was ich stets besonders betont habe, durchaus nicht nur eine intestinale Autointoxikation und erst recht nicht nur eine Phenolvergiftung. Die intermediären Eiweißabbauprodukte sind bei starker Retention für den Organismus auch von Bedeutung. Man könnte zunächst annehmen, daß der Harnstoff vollkommen ungiftig sei. Bei Selachiern ist Harnstoff in Blut und Gewebe stets in großen Mengen vorhanden. Wie wir wissen, kann er auch therapeutisch, ohne irgendwelche Störungen zu verursachen, gegeben werden. Bei Lebercirrhose können sich allerdings nach Harnstoffgaben unangenehme Folgeerscheinungen bemerkbar machen. Auch läßt sich durch Tierexperimente, besonders bei geschwächten Versuchstieren zeigen, daß durch große Harnstoffgaben, die den bei Niereninsuffizienz retinierten ungefähr entsprechen, doch Vergiftungserscheinungen und Schädigungen erzeugt werden können.

Die Wirkungen des Harnstoffs sind nicht einfacher Art. Untersuchungen von HEILNER ergaben, daß der Harnstoff eine Steigerung des Eiweißzerfalls verursachen kann. Bei echter Harnvergiftung beobachtet man in der Tat raschen Muskelschwund. BRADFORD, BECHER und ROSENBERG brachten den Nachweis eines gesteigerten Eiweißzerfalles durch Niereninsuffizienz. Bei dieser Steigerung ist vermutlich der retinierte Harnstoff als Ursache mitbeteiligt. Außer dem Harnstoff können noch andere Faktoren in diesem Sinne mitwirken. Der Eiweißzerfall wird auch durch retinierte Amine und Aminosäuren erhöht. BECHER und HERRMANN zeigten, daß bei den meisten Fällen von Urämie ein Anstieg der Blutaminosäuren zu finden ist. Der verstärkte intermediäre Eiweißumsatz wird von MASON, MORTON und RAY EVERS mit einer verstärkten proteolytischen Aktivität des Urämikerserums in Zusammenhang gebracht. Der Harnstoff beeinflußt sowohl durch die Steigerung des Eiweißzerfalles als auch durch die schon angeführte Einwirkung auf die Durchlässigkeit der Zellen und Gewebe und besonders auf die Blutliquorschranke die Urämie in ungünstigem Sinne. Dadurch, daß der Harnstoff das Eindringen von Giften in die Zellen erleichtert (BAUR), kann er bei der Urämie, bei der er in Blut und Geweben stark erhöht ist, die Wirkung der vielen retinierten Gifte verstärken.

Eine weitere Wirkung des Harnstoffs ist noch von Bedeutung. Es ist bekannt, daß bei der echten Urämie mit den Säften der Verdauungsdrüsen große Mengen von Harnstoff in den Magen-Darmkanal gelangen (BECHER u. a.). Es handelt sich hierbei nicht um eine wahre Sekretion im Sinne einer vikariierenden Ausscheidung. Nur selten ist die Harnstoffkonzentration in den Verdauungssäften größer als im Serum. Meist ist sie niedriger. Es kommt dann auf der Schleimhaut des Magen-Darmkanals, wie auch in der Mundhöhle, zu einer Umwandlung des

Harnstoffs in Ammoniak und Kohlensäure. Ureatische Fermente, die von Bakterien abgegeben werden, bewirken diese Umwandlung. TIEDEMANN und KELLER haben in der Mundhöhle Bakterien nachgewiesen, die aus dem Harnstoff Ammoniak abspalten können. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Gastroenteritis und die Stomatitis, die man bei der echten Harnvergiftung nicht selten antrifft, und die zu unangenehmen und störenden Symptomen führen können, durch das Ammoniak hervorgerufen werden. Allerdings kann man manchmal nur wenig Ammoniak im Darminhalt nachweisen. Es ist deshalb bezweifelt worden, daß das Ammoniak die urämische Enteritis erzeugt. Experimentell läßt sich aber eine Enteritis durch Harnstoffgaben hervorrufen (STREICHER). Wir können annehmen, daß dieselbe ähnlich entsteht wie die Enteritis bei der echten Urämie. Wir müssen bedenken, daß auch die Durchlässigkeit des Darmgewebes durch den Harnstoff erhöht wird, so daß die Zellen die Darmgifte rascher aufnehmen und dann möglicherweise die Schleimhaut besonders geschädigt wird.

Das im Darminhalt vorkommende Ammoniak entsteht nicht nur in der erwähnten Weise aus Harnstoff; es entwickelt sich zum Teil auch direkt bei der Eiweißfäulnis. Das Ammoniak wird, soweit es resorbiert und mit dem Pfortaderblut in die Leber geführt wird, in Harnstoff umgewandelt. Bei der echten Urämie findet man, wie übrigens auch bei der Lebercirrhose, den Ammoniakgehalt des Blutes erhöht. Man könnte vermuten, daß diese Erhöhung durch eine Störung der harnstoffbildenden Funktion der Leber zustande kommt. Diese Erklärung trifft indessen nicht zu. Ein Teil des Blutes, welches vom Darm kommt, geht an der Leber vorbei durch portokavale Anastomosen direkt in die Vena cava inferior. Das in diesem Blut enthaltene Ammoniak wird nicht in Harnstoff umgewandelt. Wenn die Leberdurchströmung erschwert ist, wie bei der Lebercirrhose oder wenn, wie bei echter Urämie, mehr Ammoniak im Darm gebildet wird, gelangt mehr Ammoniak an der Leber vorbei in den allgemeinen Kreislauf. Die Blutammoniakerkhöhung bei der Urämie dürfte für den Organismus nicht gleichgültig sein¹. Bei sodaalkalischer Reaktion entwickelt sich im Darm, also besonders im oberen Dünndarm, aus kohlensaurem Ammonium auch carbaminsaures Ammoniak, welches ebenfalls ein Gift darstellt und vom Darm aus auch resorbiert wird.

c) Urämische Azidose.

Bei einem Teil der Kranken mit echter Urämie besteht tiefe Atmung; eine Azidose ist stets vorhanden, die bei den einzelnen Fällen verschieden stark ausgeprägt ist. Im Blut ist durch Ansammlung von nicht flüchtigen Säuren die Alkalireserve erniedrigt; bei stärkerer Abnahme der Alkalireserve setzt dann die tiefe Atmung ein. Eine Azidose tritt bei jeder echten Harnvergiftung ein. Sie ist zunächst kompensiert, die aktuelle Reaktion des Blutes ist nicht verändert. Nach einiger Zeit versagt aber die Kompensation, und das Blut kann dann eine Zunahme der freien Wasserstoffionen aufweisen. Es ist bereits gesagt worden, daß es organische Säuren sind, die retiniert werden und in erster Linie die Acidose verursachen; etwas kommen allerdings auch anorganische Säuren, wie Phosphor- und Schwefelsäure, mit in

¹ STEFL und KUNZOWA fanden den Ammoniakgehalt im Gehirn höher als in der Norm. Sie glauben, daß durch das Ammoniak die urämischen Krämpfe entstehen. Das könnte aber nur für die selteneren, echt urämischen Krämpfe gelten.

Betracht. Ihr Anteil ist jedoch nur gering, ätherlösliche organische Säuren machen den größten Teil der Säuren aus (BECHER, ENGER, HERRMANN). Daß noch große unbekannte Säuremengen bei Urämie im Blut sein müssen, hatte man früher schon angenommen (STRAUB). Durch Vergleichen der Menge der bekannten Kationen und Anionen hatte man auf ein Anionendefizit geschlossen. Dieses indirekt berechnete, unbekannte Anionendefizit ist durch den Nachweis der ätherlöslichen organischen Säuren völlig geklärt. Es ist noch nicht sicher festgestellt, welche Säuren im einzelnen in Frage kommen. Ein Teil der organischen Säuren ist mit den Wasserdämpfen flüchtig, ein anderer Teil nicht. Auch aromatische Oxysäuren finden sich unter den ätherlöslichen Säuren, wenn auch ihre Menge im Verhältnis zu den gesamten organischen Säuren nicht erheblich ist. Auch die Oxalsäure befindet sich wahrscheinlich darunter. Es ist methodisch sehr schwer, die Oxalsäure exakt quantitativ zu bestimmen. Daß neben einer Säureretention auch eine vermehrte Säurebildung diese Säureanhäufung wohl zum Teil hervorruft, ist bereits gesagt worden. Manchmal lassen sich im Blut schon erhebliche Mengen von Säuren nachweisen zu einer Zeit, in der die Nierenfunktion noch nicht stark gestört ist. Es besteht dann wohl eine Mehrbildung von Säuren.

Eine Reihe von Untersuchungen sind auch über das Verhalten des Grundumsatzes bei der echten Harnvergiftung angestellt worden. Ein Teil der Fälle zeigt einen erhöhten Grundumsatz. Daß die Grundumsatzsteigerung durch den toxischen Eiweißzerfall ausreichend geklärt sei, wird von NONNENBRUCH bezweifelt. Vielleicht ist die Retention von Jod eine Mitursache der Grundumsatzsteigerung, die bei echter Urämie auftreten kann. Das könnte möglich sein, da basedowartige Erscheinungen gelegentlich bei der echten Urämie nachzuweisen sind. Diese Annahme ist jedoch rein hypothetisch. Der rasche Muskelschwund bei der echten Urämie hängt mit der Steigerung des Eiweißzerfalls zusammen.

d) Bedeutung der anorganischen Substanzen.

Noch eine Reihe weiterer chemischer Veränderungen des Serums, die wahrscheinlich klinische Symptome erzeugen können, lassen sich bei der echten Urämie nachweisen. Bekanntlich kommt es zu einer Abnahme des Calciums im Serum (ZONDEK, PETOW und SIEBERT). Es ist noch nicht aufgeklärt, wie diese Abnahme zustande kommt. Möglich ist, daß die Zunahme einiger Säuren im Blut, die calciumausfällend wirken, mit der Erniedrigung des Blutcalciumwertes zusammenhängt. Oxalsäure kommt hier in Frage, ebenfalls Schwefelsäure; zwischen Calcium und Serum-Phosphorsäure bestehen auch umgekehrte Beziehungen. Der Calciumspiegel im Blut sinkt ab, wenn Natriumoxalat zugeführt wird. Einen Teil der nervösen Symptome der echten Urämie könnte man mit einer Oxalsäurezunahme und einer Calciumabnahme im Serum in Zusammenhang bringen. Diese Symptome treten bei den einzelnen Fällen verschieden stark auf. Manchmal fallen sie nur wenig auf, während sie bei anderen Kranken ganz im Vordergrund stehen, so daß man von einer nervösen Form der echten Urämie sprechen kann. Mit der Calciumerniedrigung können wir auch die Reflexsteigerung, das Auftreten des Greif- und Knipsreflexes in Zusammenhang bringen. Auch die bei echter Harnvergiftung auftretenden fibrillären Zuckungen und das Sehnenhüpfen ließen sich so erklären. Das klinische Bild ist ähnlich

dem bei der Oxalsäurevergiftung. Tetanische Symptome treten bei dieser Calciumabnahme nur selten auf, was aber nicht auffallend ist, da bei der Calciumabnahme der echten Urämie stets eine Azidose vorhanden ist, während die Tetanie stets mit einer Alkalose verbunden ist. Der ionisierte Anteil des Calciums, der hier eine Rolle spielt, wird somit verschieden groß sein. SALVESEN behauptet allerdings, bei Urämikern mit typischen Muskelzuckungen keinen Unterschied im Mineralgehalt des Blutes festgestellt zu haben, im Vergleich zu Urämikern ohne Muskelzuckungen.

BECHER und HAMANN fanden bei echter Urämie im Serum eine Zunahme des Magnesiums. Wenn dieser Anstieg auch nicht erheblich ist, so kann er doch pharmakologische Wirkungen verursachen, die durch eine Abnahme des Serumcalciums, das pharmakologisch in entgegengesetzter Weise wirkt, noch begünstigt werden. Die Magnesiumzunahme könnte für die Beeinträchtigung des Bewußtseins, für die allgemeine Interesselosigkeit und die Dösigkeit der Kranken mit in Frage kommen. Auch der Abfall des erhöhten Blutdrucks, den man in schweren Stadien der echten Urämie, besonders kurz vor dem Tode beobachten kann, könnte mit einem Magnesiumanstieg im Blut in Zusammenhang stehen. Diese Vermutungen sind aber auch noch gänzlich unbewiesen.

Auch der Wert des Kaliums im Blut nimmt bei echter Urämie zu. Wir wissen, daß Kaliumsalze starke Gifte darstellen. Vielleicht ist ihre Retention bei Niereninsuffizienz von Wichtigkeit. Die bei der echten Harnvergiftung zuweilen plötzlich erfolgenden Todesfälle könnten durch die Retention der Kaliumverbindungen verursacht sein¹. Nicht unerwähnt darf die Tatsache bleiben, daß exakte Kaliumbestimmungen im Blut nicht einfach sind, und daß dabei leicht Fehler unterlaufen können.

Wir bemerkten bereits, daß es bei der echten Urämie zu einer Retention von Phosphorsäure, Schwefelsäure und von Aminosäuren kommt. Da normalerweise keine oder nur geringe Mengen von Aminosäuren mit dem Harn ausgeschieden werden, hat man es bei der Aminosäurerhöhung im Blut wohl mehr mit einer Mehrbildung als mit einer Retention zu tun. Wir können nicht beweisen, daß die Aminosäuren bei der Urämie Giftwirkungen entfalten; allerdings ist dadurch eine Steigerung des Eiweißzerfalls, wie wir schon erwähnten, möglich.

Bei der echten Harnvergiftung beobachtet man öfter eine Abnahme des Serumchlorwertes (VEIL). Regelmäßig ist diese Abnahme nicht vorhanden. Die Abnahme des Serumchlorwertes tritt ebenfalls bei Nephrektomie ein und wird bei zunehmender Retention von Stickstoff dabei immer stärker (BECHER). Hochgradig ist die Hypochlorämie bei Niereninsuffizienz in der Regel nicht.

Hypochlorämie beobachtet man nicht nur bei Niereninsuffizienz, sondern auch bei Pylorusstenose, nach reichlichem Erbrechen, bei Duodenalstenosen, beim Ileus, bei Lebercirrhose, bei Lungenentzündung und anderen fieberhaften Erkrankungen, ferner bei schweren Enteritiden verschiedenster Art und beim Diabetes. Man sollte dabei nicht einfach von hypochlorämischer Urämie sprechen. Hier handelt es sich wahrscheinlich um extrarenal bedingte Harnstoff- und Reststickstoff erhöhungen im Blut, deren Ursache wir nicht sicher kennen.

¹ OZORIO DE ALMEIDA betont ganz allgemein die Giftigkeit der Salze bei der Entstehung der Urämie. Die Urämie soll auf einer Störung der Salze des Organismus in der Art beruhen, daß sich der Salzgehalt des Blutes demjenigen der Gewebe nähert.

Ungewöhnlich starke Chlorverluste durch Erbrechen und durch Durchfälle spielen wohl bei einem Teil der Fälle eine Rolle. Der Zustand der Hypochlorämie mit Harnstofferrhöhung kann aber nicht allein dadurch erklärt werden. Kranke, die lange Zeit kochsalzfrei ernährt werden und denen sogar Diuretica zur Entsalzung gereicht wurden, zeigen keine Abnahme des Chlorwertes im Blut. Hypochlorämie entsteht also nicht allein durch Kochsalzverlust. Hypochlorämische Zustände kann man allerdings im Tierexperiment durch Hervorrufen sehr starker Diuresen erzeugen, aber es muß wohl außer dem Kochsalzverlust noch etwas anderes hinzutreten. Eine Leberschädigung mag dabei mitspielen, es kann aber auch das Kochsalz durch andere kristalloide Substanzen, wie z. B. durch den Blutzucker beim Diabetes, einfach verdrängt werden. Indican und die andern aromatischen Substanzen findet man in der Regel nicht oder doch nur wenig erhöht. Gerade für die echte Urämie ist jedoch die Vermehrung dieser Substanzen das charakteristische Merkmal. Man findet bei Zuständen der Hypochlorämie oft zugleich Alkalose und nicht etwa Azidose wie bei echter Urämie. Bei der echten Urämie vorkommende Zustände mit Chlorverminderung im Serum gehen nämlich fast immer mit Azidose einher. Es kann daher wohl der Zustand der Hypochlorämie nicht ohne weiteres mit dem der echten Urämie gleichgesetzt werden. In dem komplizierten Vergiftungsbild der echten Urämie kann die Hypochlorämie zwar eine gewisse Rolle spielen, allerdings wohl nur untergeordneter Art. Die Bedeutung der Hypochlorämie für die Pathogenese der echten Urämie kann schon deshalb nicht so groß sein, da man bei der echten Harnvergiftung nicht immer eine Verminderung des Serumchlors antrifft. Das gilt besonders für die Urämien durch Verlegung der harnabführenden Wege. Das klinische Bild der Zustände mit Hypochlorämie ist von dem bei echter Harnvergiftung sehr verschieden. Oft treten die von der Grundkrankheit herrührenden Symptome bei Hypochlorämie besonders in den Vordergrund. Der Zustand der Hypochlorämie kann zu einem länger anhaltenden Koma führen, welches man als Coma hypochloraemicum bezeichnet. Bei der echten Harnvergiftung tritt ein solches, länger anhaltendes Koma nur selten auf. Meistens fehlt es; man beobachtet bei den Kranken zwar Schläfrigkeit und Benommenheit, sie sind aber keineswegs völlig komatös, sondern reagieren noch auf Anruf. Auf das interessante Gebiet der Hypochlorämie soll hier nicht näher eingegangen werden. GLATZEL hat in seiner umfassenden Darstellung über „das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik“ in diesen „Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde“ auch die Hypochlorämie mit dargestellt.

Es ist ganz sicher, daß in seltenen Fällen auch mal durch echte Urämie bedingte epileptiforme Krämpfe bei schwerer Niereninsuffizienz auftreten können. Wir können das annehmen, wenn bei Krämpfen keine anderen Zeichen der akuten Pseudourämie vorhanden sind. Sogar Blutdrucksteigerung im Sinne des blassen Hochdrucks und Ödem oder Ödembereitschaft, die für das Zustandekommen der akuten Pseudourämie Vorbedingung sind, können bei den seltenen echt urämischen Krämpfen mal fehlen. Es ist nicht leicht, das Zustandekommen dieser seltenen Krampfanfälle bei der Harnvergiftung zu erklären. Vielleicht entstehen sie letzten Endes auch durch eine Hirnschwellung, die dann ihrerseits durch die urämische Azidose erzeugt ist. Die azidotische Hirnschwellung wird nicht so stark wie die Hirnschwellung der akuten Pseudourämie. Es

treten deshalb auch die klinischen Zeichen des Hirndrucks kaum hervor. Wahrscheinlicher scheint es mir zu sein, daß die seltenen echt urämischen Krämpfe toxisch bedingt sind. Eine Reihe der bei der Niereninsuffizienz retinierten Substanzen können Krämpfe erzeugen, z. B. Phenol und Ammoniak.

Man hat auch dem Serumeiweiß giftige Eigenschaften bei der Urämie zugeschrieben (CHALLEY-BERT, P. et EDOUARD PEYRE). Das Serum von Urämikern soll sich durch Ausfällung der Proteine entgiften lassen. Die Frage einer etwaigen Giftigkeit der Serumeiweißkörper bei der Urämie bedarf weiterer Bearbeitung.

RUBENS-DUVAL und BARBIER stellen Störungen des Kohlehydrathaushaltes bei der Urämie fest. Das Verhältnis des freien und des an Eiweiß gebundenen Zuckers im Blut soll Veränderungen erleiden. Störungen der Leberfunktion werden als Ursache der Veränderungen des Zuckerstoffwechsels angenommen.

DE FLORA fand bei der experimentellen Urämie durch beiderseitige Ureterenunterbindung eine erhebliche Schädigung der Leberfunktion. Die Leber wird glykogenärmer.

ROBINSON hält es für möglich, daß die Urämie eine Überempfindlichkeitsreaktion darstellt. Das soll besonders für extrarenale Urämieformen gelten, bei der Hypochorämie, Exzikose, Nebenniereninsuffizienz.

e) Verschiedene Formen der echten Urämie.

Die Ausbildung der einzelnen pathogenetischen Faktoren der echten Urämie ist ungleich stark (BECHER). Die Alkalireserve ist bei Kranken mit tiefer Atmung immer mehr herabgesetzt als bei den echten Urämien, die keine tiefe Atmung aufweisen. Die Gastroenteritis tritt bei Kranken mit tiefer Atmung häufig in den Hintergrund, Magen-Darmstörungen können völlig fehlen oder sind nur gering ausgebildet. Bei den Fällen mit starkem Hervortreten der Magen-Darmsymptome sind Zeichen einer Gastroenteritis zu finden; der Mageninhalt und der Speichel enthalten Ammoniak, die Atemluft der Kranken läßt deutlichen Ammoniakgeruch erkennen. Man findet bei den Kranken mit derartigen gastro-intestinalen Formen der Urämie meist keine tiefe Atmung, oder höchstens nur kurz vor dem Tode, da die Alkalireserve im Blut meist nicht sonderlich stark herabgesetzt ist. Man findet aber bei den gastro-intestinalen Formen der echten Harnvergiftung öfters starkes Erbrechen, wobei große Mengen Salzsäure eliminiert werden. Die hierbei längst nicht so starke Azidose wie in den Fällen mit länger bestehender tiefer Atmung dürfte auf diese Salzsäureverluste zurückgeführt werden.

Zuweilen stehen die nervösen Symptome im Krankheitsbild der echten Harnvergiftung im Vordergrund¹. Vielleicht treten bei diesen Fällen die Folgezustände einer Calciumabnahme im Serum deutlicher hervor. Tatsächlich findet sich die Calciumabnahme dann öfter besonders deutlich. Die klinischen Symptome können an diejenigen der Oxalsäurevergiftung erinnern. Diese Erscheinungen werden wahrscheinlich durch einen Anstieg der Oxalsäure und die dadurch bedingte Calciumabnahme infolge einer Calciumausfällung erzeugt

¹ Nach Hess greift das urämische Gift im Mittelhirn, wo die Wärmeregulation, die vegetativen Steuerungszentren und die Zentren der osmotischen Regulation nahe beieinander liegen, an. Die Angriffsstelle der urämischen Intoxikation ist wahrscheinlich im Zentralnervensystem und in anderen Geweben sehr ausgedehnt.

(BECHER). Bei derartigen Kranken fallen besonders fibrilläre Zuckungen, Sehnenhüpfen, Reflexsteigerung und nervöse Unruhe auf. ENGERTH und WINKLER versuchen die neurologischen Symptome der Urämie in Beziehung mit Ausschaltung verschiedener Gehirnteile zu setzen. Durch die Urämie werden in verschiedenen Phasen immer tiefer gelegene Teile des Gehirns ergriffen und schließlich führt das Ausschalten der Lebenszentren zum Tode.

Die eben beschriebenen Formen sind nicht immer deutlich zu trennen; Mischformen sind nicht selten. Man trifft aber öfters gerade die gastrointestinale Form einerseits und die azidotische Form andererseits in der beschriebenen Weise an. Die azidotische Form der echten Harnvergiftung mit tiefer Atmung gleicht bei oberflächlicher Betrachtung mehr einem diabetischen Koma als einer gastrointestinalen Form der echten Urämie mit dauerndem Erbrechen.

3. Therapie der echten Urämie.

a) Behandlung der akuten Form (Anurie).

Was die Behandlung der akuten Form der echten Urämie anbelangt, so ist sie in der Hauptsache identisch mit der Therapie der renalen Anurie oder Oligurie. Bei einer mechanisch bedingten Anurie, wenn die harnableitenden Wege komprimiert sind, muß natürlich der Abfluß auch mechanisch wiederhergestellt werden. Man muß unter Umständen oberhalb des Hindernisses dem Harn operativ Abfluß verschaffen, wenn es unmöglich ist, das mechanische Hindernis direkt zu überwinden, oder wenn eine operative Entfernung der Stenose nicht möglich ist. Auf die chirurgische Seite der Therapie soll hier nicht eingegangen werden.

Manchmal kann nach Prostatektomie eine Anurie auftreten. Man kann dann die paravertebrale Anästhesie von D₁₁ und L₂ versuchen. Dazu injiziert man beiderseits je 5 ccm einer 1/2% igen Novocain-Suprareninlösung. Die Splanchnicusunterbrechung, die sogenannte Splanchnicusanästhesie nach KAPPIS, wobei ebenfalls mit Novocain-Suprareninlösung infiltriert wird, hat eine ähnliche Wirkung. Splanchnicusanästhesie ist auch mit Erfolg bei der Anurie, die sich mal bei der Schwangerschaftseklampsie einstellen kann, verwandt worden (HAVLICEK). Die paravertebrale Anästhesie, die eine ähnliche Wirkung hat, die aber weniger kompliziert auszuführen ist, kann nach STRAUB bei der Anurie nach Sublimatvergiftung die Wendung zum Besseren bringen. Hier sollte die Methode bei Anurie stets angewandt werden. Die paravertebrale Anästhesie ist von recht günstiger Wirkung, wenn bei einer Prostatahypertrophie die Harnsekretion infolge einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion ganz gering wird. Die Splanchnicusanästhesie nach KAPPIS ist auch bei der reflektorischen Anurie mit Erfolg angewandt worden (NEUWIRT).

Wenn im Verlauf einer akuten diffusen Glomerulonephritis eine Anurie oder hochgradige Oligurie eintritt, bekämpft man die dann eintretende akute echte Urämie mit folgenden Mitteln: Man verwendet auch jetzt wieder die bei der akuten Nephritis überhaupt übliche Hunger- und Durstkur nach VOLHARD und verordnet 3 oder mehr Hunger- und Dursttage. Die Kur kann, wenn der Erfolg zunächst ausbleibt, wiederholt oder auch ausgedehnt werden. Zu Beginn der Kur muß für eine gründliche Entleerung des Darmes — am besten mit Magnesiumsulfat — gesorgt werden. Man verordnet ferner Diathermie der

Nieren und kann dieselbe 20 Minuten bis 2 Stunden am Tage ausführen (EPPINGER).

Weiterhin macht man einen ausgiebigen Aderlaß, der zusammen mit den anderen therapeutischen Maßnahmen zum Wiederingangbringen der Diuresis beitragen kann. Die Aderlaßwirkung hat man sich lange Zeit falsch vorgestellt. Der Aderlaß wirkt durchaus nicht einfach entgiftend durch das Ablassen des mit Retentionsprodukten überladenen Blutes. Die Schlacken, die sich im Blut und in den Geweben bei schwerer Niereninsuffizienz anhäufen, werden durch den Aderlaß keineswegs prozentual vermindert (BECHER). Die Wirkung des Aderlasses beruht nicht auf einer Entgiftung; wir können annehmen, daß durch den Aderlaß eine bessere Durchblutung der Nieren erreicht wird, und daß damit die Funktion des Organs gebessert werden kann. Ferner wirkt der Aderlaß günstig auf die Blutzirkulation im allgemeinen und auf eine gleichzeitig bestehende Herzschwäche. Die Überlastung des Venensystems mit Blut wird durch Herabsetzung des Venendruckes im günstigen Sinne beeinflußt. Zur Bekämpfung der Anurie und akuten echten Urämie kann man auch in der Nierengegend an die Haut Blutegel oder blutige Schröpfköpfe ansetzen. Das sind ebenfalls Maßnahmen, die die Nierendurchblutung reflektorisch günstig beeinflussen (VOLHARD).

Manchmal gelingt es, die Harnsekretion durch intravenöse Injektion von Kochsalz- oder Zuckerlösung wieder in Gang zu bringen. Der Erfolg ist aber keineswegs regelmäßig. Es kann sogar — und das gilt besonders von Kochsalzinfusionen — zu einer Verschlechterung kommen. Deshalb ist von Kochsalzinfusionen zur Bekämpfung der Anurie abzuraten. Die Verhältnisse sind natürlich andere, wenn mal bei einer Anurie eine starke Hypochlorämie vorliegt. Dann muß selbstverständlich Kochsalz in hypertonischer Lösung intravenös gegeben werden, und man kann dann auch Besserung der Harnsekretion und Absinken des Reststickstoffes im Blut beobachten.

OEHLECKER hat vorgeschlagen, zur Bekämpfung der Urämie intravenös destilliertes Wasser zu geben. Um keine Hämolyse zu bekommen, ist natürlich eine sehr langsame Ausführung der Infusion notwendig. Da der Nutzen fraglich ist, und da die Infusion destillierten Wassers Krampfanfälle verursachen kann, ist zu diesem Verfahren weder bei der akuten noch bei der chronischen echten Urämie zu raten. VOLHARD beobachtete zweimal das Auftreten von Krämpfen bei Infusion von 200 bzw. 400 ccm destillierten Wassers.

OSMAN schlägt vor, die Anurie durch Zufuhr von Alkali zu behandeln. Der Bicarbonatgehalt des Plasmas ist bei der Anurie vermindert. Bei peroraler, rectaler und auch intravenöser Zufuhr eines Gemisches von Natriumbicarbonat und Kaliumcitrat erzielte OSMAN günstige Erfolge. Er gibt von beiden Salzen eine gleiche Menge und fügt als Geschmackskorrigenz noch Syr. aurantii hinzu. Hierbei dürfte nicht nur die günstige Wirkung der Alkalizufuhr, sondern auch die diuresesteigernde Wirkung des Kaliums eine Rolle spielen.

Die Alkalitherapie kann nach dem Vorschlage von LICHTWITZ folgendermaßen durchgeführt werden: Man gibt langsam intravenös 500 ccm einer 5% igen Sodalösung, wobei natürlich keine Flüssigkeit ins Gewebe gelangen darf. Die Nadel muß immer gut in der Vene liegen. Es kann auch Bicarbonat statt Soda verwandt werden. Nachdem man das Bicarbonat zum Sterilisieren gekocht

hat, leitet man unter sterilen Kautelen Kohlensäure hindurch, da das Erhitzen eine Umwandlung des Bicarbonates in Soda verursacht.

Die relativ großen Quantitäten von Kaliumsalzen, die nach OSMANs Vorschlag zugeführt werden, sind bei der Anurie keineswegs ungefährlich. Es ist daher mehr die intravenöse Bicarbonatinfusion anzuraten.

Zur Bekämpfung der Anurie kann auch Liquor kalii acetici innerlich gegeben werden. Diese Behandlung ist besonders erfolgreich bei der Hemmung der Harnsekretion, die sich nach größeren Morphiumgaben einstellen kann. Man verordnet dann stündlich einen Eßlöffel von der Lösung Liquor kalii acetici 40 : 300. Gute Erfolge mit der Alkalibehandlung hat JUNGSMANN bei der Anurie gesehen, die bei Gelbfieber vorkommen kann. Man kann dem Kranken dabei Natriumbicarbonat in Mengen von 5 g mehrfach am Tage peroral, in warmem Wasser aufgelöst, geben. Wie die Alkaliwirkung zu erklären ist, läßt sich noch nicht nachweisen. Man hat sonst beobachtet, daß gerade nach Säuerung des Organismus die Diurese besser werden kann. Die Praxis hat aber gezeigt, daß die renal bedingte Anurie oder Oligurie durch Alkaligaben gebessert werden kann. Man kann noch den Versuch machen, die Harnabscheidung durch Euphyllin in Tätigkeit zu bringen. Gute Resultate sind damit besonders bei postoperativen Oligurien mit akuter Urämie beobachtet worden. Im großen und ganzen kann man aber sagen, daß renal bedingte Anurien und Oligurien durch Diuretica nur wenig oder überhaupt nicht zu beeinflussen sind. Oligurien durch extrarenale Wasserretention, auf die die Diuretica meist günstig einwirken, führen nicht zu echter Urämie. Quecksilberdiuretica darf man bei Niereninsuffizienz nicht geben (BANNICK und KETH). Auf die Stoffwechselforgänge in der Niere kann man bei Anurie und akuter echter Urämie günstige Einwirkung durch Insulin- und Dextrosegaben erzielen. Das ist jedoch nur eine unterstützende Maßnahme.

Wenn die bisher erwähnte Behandlung bei der Anurie ohne Erfolg bleibt, muß man die Entkapselung der Niere ausführen. Damit sollte nicht zu lange gewartet werden. Eine mehrere Tage anhaltende Anurie kann zwar noch von selbst zurückgehen. Damit kann jedoch nicht gerechnet werden. Wenn nach zweitägiger Anurie die Harnabscheidung trotz Fastens, Durstens, Aderlaß, Euphyllin, Alkalibehandlung, paravertebrale oder Splanchnicusanästhesie nicht in Gang kommt, soll man spätestens am 3. Tage die Entkapselung der Niere ausführen. Es ist nicht erforderlich, daß die Dekapsulation doppelseitig gemacht wird, da man meist schon durch eine einseitige Entkapselung die Wirkung erreicht. Der Zustand kann sich schon kurz nach dem Eingriff bessern und man sieht oft überraschende Erfolge der Dekapsulation.

Früher glaubte man, die Entkapselung wirke dadurch, daß die Gewebsspannung des geschwellenen Organs nach Abziehen der Kapsel herabgesetzt würde. Da aber die Wendung zum Bessern auch eintreten kann, wenn ein einfacher Lendenschnitt in der Nierengegend ohne Entkapselung gemacht wird, kann die Entspannung des Nierengewebes nicht die Hauptursache des Erfolges sein. Es wird angenommen, daß die günstige Wirkung der Dekapsulation auf einer Besserung der Blutdurchströmung der Niere beruht (HÜLSE und LITZNER). Möglich wäre auch, daß die durch die Dekapsulation bewirkte teilweise Entnervung der Niere von Erfolg ist. Das scheint jedoch nicht der Fall zu sein.

Es ist beobachtet worden, daß die Anurie und damit die akute echte Urämie durch Röntgenbestrahlung der Niere beseitigt werden kann (STEPHAN). Es muß eine Röntgenreizbestrahlung von $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{7}$ der Hauterythemdosis in beide Nierengegenden gegeben werden. Auch bei der akuten Krampfurämie soll eine Reizbestrahlung der Nierengegend günstige Wirkung haben (FRITSCH). Doch ist der Erfolg einer Röntgenbestrahlung nicht so günstig wie der der Dekapsulation.

KÜRTEEN vertritt die Ansicht, daß die Wirkung bei der Dekapsulation wie bei der Röntgenbestrahlung durch einen Proteinkörpereffekt zustande kommt. Es kommt aber doch wohl hinzu, daß die Blutdurchströmung der Niere besser wird. Nach Art einer Proteinkörperwirkung kann man wohl auch die Erfolge deuten, die man gelegentlich durch Eigenblutinjektion bei Oligurie sieht. In ähnlicher Art sind auch die günstigen Wirkungen von interkurrent auftretenden, entzündlichen, fieberhaften Erkrankungen bei einer Anurie zu erklären (SCHLAYER). Doch kann eine akute diffuse Glomerulonephritis dadurch natürlich auch mal verschlechtert werden.

Bewährt hat sich bei der Anurie und akuten Urämie der akuten diffusen Glomerulonephritis die Ausschaltung der vasomotorischen Nierennerven durch die schon oben erwähnte, paravertebrale Anästhesie oder durch die Splanchnicusanästhesie. Diese Verfahren sind einfacher als die Dekapsulation; ihre Wirkung ist aber der Dekapsulation doch nicht gleichzusetzen. Die Blockierung der Nierenvasomotoren durch die Splanchnicus- oder paravertebrale Anästhesie kann am 2. Tage einer Anurie ausgeführt werden. Sollte der Erfolg ausbleiben, so muß man spätestens zu Beginn des 3. Tages die Dekapsulation vornehmen. Über die Methodik der Splanchnicusanästhesie und der paravertebralen Anästhesie möchte ich auf die chirurgischen Darstellungen hinweisen. Der Eingriff wird vom praktischen Arzt wie vom Internisten meist dem Chirurgen überlassen werden. Durch den Eingriff wird die Nierendurchblutung verbessert und dadurch tritt der Erfolg ein. Gelingt es, durch die Methoden die nach VOLHARDS Auffassung funktionelle gedrosselte Nierendurchströmung zu bessern, so wird damit auch die allgemeine Durchströmung gebessert. Der allgemeine Arterien-spasmus, der vom Spasmus der Nierenarteriolen abhängt, verschwindet dann gleichfalls. „Daraus müssen wir schließen, daß der Zustand der Niere an dem Auftreten des allgemeinen Gefäßkrampfes schuld oder zum mindesten an seinem Fortbestehen beteiligt ist, und daß meine frühere Vermutung zutrifft, daß eine Störung der Nierendurchblutung zu Blutdrucksteigerung führen kann“ (VOLHARD).

Bei einer akuten Urämie durch Oligurie kann man versuchen, die Harnabscheidung durch den VOLHARDSchen Wasserstoß zu bessern. Bei der ganz akuten echten Urämie durch Anurie kommt das aber nicht in Frage. Der Wasserstoß soll erst nach 3—5 tägiger Durst- und Fastenkur ausgeführt werden. Diese Zeit ist aber für eine ganz akute echte Urämie durch Anurie viel zu lang. Durch den Wasserstoß kann man aber manchmal noch vorhandene Ödeme und damit auch viel Kochsalz und einen Teil Stickstoff zur Ausschwemmung bringen. Beim Wasserstoß gibt man, wie beim Wasserversuch, $1\frac{1}{2}$ Liter Wasser oder dünnen Tee. Das Quantum der Flüssigkeit muß in $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden getrunken werden. Man kann noch 0,5—1 g Theophyllin-Natrium hinzufügen. VOLHARD ist der Meinung, daß durch diesen Wasserstoß der Gefäßspasmus in der Niere gesprengt werden kann. Diese Behandlung kann nach einigen Tagen wiederholt

werden. Die Flüssigkeit kann auch rectal eingeführt werden. Bei der Ausführung des Wasserstoßes muß die Herzkraft natürlich auf der Höhe sein. Bei Herzinsuffizienz und Neigung zu Pseudourämie soll man den Wasserstoß nicht ausführen.

Eine Anurie beim Schwarzwasserfieber kann man durch Erzeugung einer starken Diurese verhüten. Man gibt zu diesem Zweck, dauernd reichlich Wasser zu trinken oder bringt durch hypertonsche Salz- oder Zuckerlösung große Harnmengen zur Abscheidung. Auch physiologische Kochsalzlösung kann man intravenös injizieren. MATKO hat in letzter Zeit zur Bekämpfung des Schwarzwasserfiebers empfohlen; 100—200 ccm einer Lösung, die 3% Chlornatrium und 3% Dinatriumphosphat enthält, intravenös zu injizieren. Die Infusion kann mehrfach wiederholt werden. Plasmochin hat sich ebenfalls bei der Schwarzwasserfieberanurie bewährt.

Die Anurie bei den nekrotisierenden Nephrosen, besonders bei der Sublimatnephrose, erfordert eine etwas andere Therapie als die im Verlauf der akuten diffusen Glomerulonephritis auftretende Anurie und akute echte Urämie. Die Symptome von seiten des Magen-Darmkanals stehen bei der Sublimatvergiftung oft im Vordergrund, während die Zeichen von seiten der Niere mehr im Hintergrund bleiben. Wenn die Aufnahme von Nahrung möglich ist, gibt man bei der Sublimatnephrose eine kohlehydrat- und fettreiche Diät. Sie soll wenig Eiweiß enthalten. Große intravenöse Kochsalzinfusionen soll man bei der Sublimatanurie vermeiden, da Schädigungen hierdurch möglich sind. Dafür kann man 20—50% ige Dextroselösung intravenös injizieren.

Man muß aber doch Kochsalz zugeben, wenn im weiteren Verlauf der Sublimatnephrose eine Hypochlorämie aufgetreten ist. Am besten verabreicht man es dann zusammen mit Alkali. Man gibt zu diesem Zweck 0,9% ige oder konzentriertere Kochsalzlösung mit 4% iger Natriumbicarbonatlösung intravenös. Isotonische Kochsalzlösungen kann man auch subcutan geben. Zu gleicher Zeit verabreicht man viel Kochsalz mit der Nahrung. Durch die kombinierte Kochsalz- und Natriumbicarbonattherapie kann man sowohl die Hypochlorämie als auch die Azidose beseitigen. Von einer Kochsalzzufuhr soll man absehen, wenn die Hypochlorämie bei der Sublimatnephrose nicht vorhanden ist.

Bei der Sublimatnephrose soll man, solange eine Anurie fehlt, und man noch Einfluß auf die Harnmenge hat, versuchen, eine reichliche Harnflut hervorzurufen, damit das Quecksilber in möglichst verdünnter Lösung zur Abscheidung gelangt. Zu diesem Zweck läßt man viel Wasser trinken oder erzeugt durch intravenöse Injektionen hypertonscher Salz- und Zuckerlösungen eine reichliche Diurese.

Man muß beachten, daß bei der Sublimatnephrose, nachdem die Diurese wieder eingetreten ist, noch ein bedrohlicher Anstieg des Reststickstoffes im Blut auftreten kann. Der Grund für die Steigerung der Eiweißschlacken ist dann in der Hypochlorämie zu suchen. VOLHARD spricht von einer zweiten Krankheit bei Sublimatnephrose. Hier muß man, wie bereits gesagt wurde, Kochsalz peroral, subcutan oder intravenös zuführen und zwar so lange, bis das Kochsalz wieder seinen normalen Wert im Blut erreicht hat. Die Therapie der Azotämie durch Hypochlorämie verlangt allemal die Zufuhr von Kochsalz. Man verabfolgt es am besten in hypertonscher 10% iger Lösung, indem man mehrfach hintereinander 20 oder auch mehr Kubikzentimeter intravenös gibt.

Um osmotische Hydrämien tunlichst zu vermeiden, muß die Injektion hyper-tonischer Lösungen langsam vor sich gehen. Die Dekapsulation der Niere hat bei der Anurie infolge Quecksilbervergiftung wenig Erfolg, wohingegen sich ein Versuch mit Röntgenbestrahlung lohnt, da hierbei, ebenso wie bei der para-vertebralen Anästhesie von D_{12} — L_2 , schöne Erfolge gesehen worden sind. Es wurde bereits darüber berichtet.

Bei anderen nekrotisierenden Nephrosen ist die Behandlung, wenn es zu Anurie oder hochgradiger Oligurie kommt, nicht viel anders. Nach Vergiftung mit Chrom, Kaliumbichromat, Wismut und Veronal können solche nekrotisierenden Nephrosen eintreten. Ebenso kann man beim Paratyphus-B Veränderungen dieser Art in der Niere beobachten.

b) Behandlung der chronischen Form (Nierensiechtum).

Bei der chronischen Form der echten Urämie kann therapeutisch nicht viel erreicht werden. Eine Heilung ist nicht möglich. Man kann die Beschwerden des Kranken lindern und den Tod um einige Zeit hinausschieben. Die Hauptaufgabe der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz muß darin liegen, das Eintreten der echt urämischen Symptome so lange wie möglich zu verhindern. Zu diesem Zwecke muß man zunächst die Erzeugung der urämischen Gifte nach Möglichkeit vermindern. Da die Gifte zum allergrößten Teil aus dem Eiweiß stammen, kann man ihre Entstehung durch eiweißarme Ernährung herabsetzen. Dadurch kann man erreichen, daß der Reststickstoff längere Zeit unverändert bleibt und nicht ansteigt oder sogar für einige Zeit absinkt. Bei einer beginnenden Niereninsuffizienz ist es schon von größter Wichtigkeit, die Eiweißzufuhr möglichst zu verringern und nicht mehr als 0,8—1 g Eiweiß pro 1 kg Körpergewicht täglich zu gestatten. Ist die Niereninsuffizienz schon ausgeprägter und bestehen bereits Anzeichen einer echten Urämie, so muß die Eiweißzufuhr noch mehr verringert werden. Dann dürfen täglich nur etwa 20 bis 30 g Eiweiß gegeben werden, was einer Stickstoffzufuhr von etwa 3—5 g gleichkame. Die erforderlichen Calorien können in Form von Kohlehydraten und Fett gegeben werden. Übermäßig viel Mehlspeisen zu geben, ist nicht ratsam, da dadurch eine Anhäufung von Säuren im Organismus hervorgerufen werden kann. Reichliche Kohlehydratnahrung durch Getreideprodukte ruft Säurebildung im Organismus hervor. Die urämische Azidose kann dadurch stärker werden.

Bei der Eiweißeinschränkung soll man einen Teil des Eiweißes in Form von Gelatine geben, da Gelatine keine oder nur wenig aromatische Aminosäuren enthält. Man kann annehmen, daß die besonders giftigen aromatischen Substanzen, die sich aus den aromatischen Aminosäuren entwickeln, bei einer Niereninsuffizienz dann weniger rasch im Blut ansteigen. Derivate der aliphatischen Aminosäuren sind nicht so giftig wie die der aromatischen. Den Kranken kann Fett in jeglicher Form gegeben werden. Sie können Eigelb, Speck, Sahne, tierische und pflanzliche Butter, ferner Gemüse, Obst, Zucker und auch in nicht zu großen Mengen Grieß, Kartoffel- und Mehlspeisen zu sich nehmen. Da gegen Alkohol keine Gegenindikation besteht, kann auch dieser, besonders als Wein, in kleineren Mengen gestattet werden. Bei dieser Behandlung sieht man oft eine Besserung, die wochenlang anhält. Dabei zeigt dann auch die chemische Blutuntersuchung ein besseres Resultat als vorher.

Neben der Einschränkung der Eiweißzufuhr kann man auch den Versuch machen, die im Darm gebildeten Gifte durch Gaben von Adsorbentien unschädlich zu machen. Das kann durch perorale Gaben von Kohle und von Adsorgan bis zu einem gewissen Grade erreicht werden (BECHER). Diese Adsorptionsbehandlung muß längere Zeit durchgeführt werden. Öfters sieht man dabei anhaltende, erfreuliche Besserung, die den Patienten sogar wieder eine gewisse Arbeitsfähigkeit ermöglicht. Kohlegaben machen oft hartnäckige Obstipation, die natürlich bekämpft werden muß. Magenspülungen und Darmwaschungen mit Kohleaufschwemmungen können vorgenommen werden. Man beobachtet gelegentlich, daß eine urämische Gastritis durch solche Spülungen vorübergehend gebessert wird.

Es besteht die Möglichkeit, daß die Eliminierung der Gifte aus dem Organismus auch durch Anregung der Diurese gefördert wird. Es wäre denkbar, daß bei einer Zunahme der Harnmenge auch die harnfähigen Substanzen aus dem Organismus in größeren Mengen ausgeschwemmt würden. Das ist jedoch nur bis zu einem gewissen Grade möglich (BECHER). Wenn die Harnmenge sehr gering ist und dann eine Diurese erzeugt wird, kann eine bedeutende Mehrausscheidung der verschiedenen Harnschlacken eintreten. Ist aber vor der Gabe eines Diureticums die Harnmenge nicht besonders klein, so kann man durch Erzeugung einer vermehrten Diurese keine größere Ausscheidung von Schlacken erreichen (BECHER). Allerdings wird das Kochsalz dann doch in größeren Quantitäten eliminiert. Auch die Harnstoffausscheidung kann ein wenig zunehmen. Die übrigen harnfähigen Stoffe sind aber von der Harnmenge unabhängig. Bei vermehrter Harnsekretion nimmt einfach die Konzentration entsprechend ab. Den Organismus durch Diuresen auszuschwemmen, ist nur bis zu einem geringen Grade möglich (BECHER). Bei schwerer Niereninsuffizienz ist es oft gar nicht einmal möglich, die Harnmenge in nennenswerter Weise zu erhöhen.

SCHWARZMANN berichtet über therapeutische Erfolge mit Gewebsextrakt (Histosan), einem Extrakt aus Muskel, Pleura, Lungen und Haut. Es soll dabei zu einem Absinken des erhöhten Rest-N bei Ansteigen der Alkalireserve kommen.

Bei der echten Urämie wurde von jeher dem Aderlaß eine entgiftende Wirkung zugeschrieben. Es ist aber ein entgiftender Einfluß der Blutentziehung nicht festzustellen. Wenn man bei Niereninsuffizienz und echter Urämie vor und nach dem Aderlaß Blutuntersuchungen ausführt, so findet man keinerlei Abnahme der harnfähigen Stoffe nach der Blutentnahme (GUTMANN und WOLF). Man vertrat dann die Meinung, daß die Rest-N-Abnahme im Blut ausbliebe, weil eine mit Schlacken überladene Gewebsflüssigkeit in das Blut hinein nachströme. Auf diese Art sollte dann der Aderlaß zu einer Entgiftung der Gewebe führen. Die Verhältnisse sind von BECHER im Tierexperiment untersucht worden. Er konnte beweisen, daß der Schlackengehalt der Muskulatur nach großen Aderlässen sogar noch zunimmt, anstatt abzunehmen. Die Annahme einer Entgiftung durch Aderlaß ist daher keineswegs zutreffend. Die Giftmengen, die dadurch aus dem Körper entfernt werden, sind im Verhältnis zu der Gesamtretenion der Schlacken, die in erster Linie in den Geweben deponiert sind, nur ganz klein und von geringer Bedeutung. Der Aderlaß kann trotzdem eine günstige Wirkung haben, wenn eine Kombination mit akuter Pseudourämie vorliegt oder gleichzeitig eine Herzinsuffizienz mit Zunahme von Venendruck besteht.

Der Aderlaß wirkt dann durch die Entlastung des Venensystems günstig auf den Kreislauf.

Man kann den Versuch machen, die gestörte Nierentätigkeit durch Anregung der vikariierenden Sekretion zu ersetzen. Harnfähige Substanzen können den Organismus auch durch die Haut mit dem Schweiß verlassen. Auch aromatische Darmgifte können durch die Haut ausgeschieden werden. Man verordnet dazu den Patienten mit Niereninsuffizienz Schwitzkuren, dabei muß man darauf achten, daß das ausgeschiedene Wasser immer wieder durch Wassertrinken ersetzt wird. Das ist außerordentlich wichtig und darf nicht unterlassen werden. Das Schwitzen kann längere Zeit fortgesetzt werden, und es können auf diese Weise größere Giftmengen aus dem Körper ausgeschieden werden. Der Erfolg ist aber auch nur ein vorübergehender. Die Prozedur müßte schon sehr oft wiederholt werden, was aber nicht gut möglich ist, weil die Patienten dadurch auch dann noch angegriffen werden, wenn durch dauernde Wasseraufnahme eine Eindickung des Blutes verhindert wird.

Man kann ferner die vikariierende Ausscheidung in den Magen- und Darmkanal hinein therapeutisch ausnützen. Mit Magensaft und Galle werden nicht nur große Mengen von Harnstoff und Chlor, sondern auch von Harnsäure und aromatischen Substanzen ausgeschieden (BECHER, STEINITZ, HESSEL). Die vikariierende Ausscheidung durch den Darmsaft ist aber der durch Galle und Magensaft gegenüber nur klein. Will man eine Schlackenausscheidung durch die Verdauungssekrete erreichen, so müssen Galle und Magensaft nach außen geleitet werden, um eine Rückresorption zu verhindern. Es ist daher erforderlich, den Magenschlauch bzw. den Duodenalschlauch längere Zeit liegenzulassen. Man kann die Ausscheidung noch durch galle- und magensafttreibende Mittel verstärken. Auf diese Art können große Mengen von Schlacken aus dem Körper ausgeschieden werden, und es kann dadurch zu einer vorübergehenden Besserung kommen. Es ist aber auch dadurch nicht möglich, einen Erfolg auf die Dauer zu erzielen. Die vikariierende Ausscheidung kann nicht genügend eliminieren. Die Niere kann durch kein anderes Organ ersetzt werden (HESSEL, BECHER).

Von einer gewissen Bedeutung ist die Ausscheidung größerer Salzsäuremengen durch den Magensaft. Durch Ableitung des Magensaftes nach außen kann man versuchen, eine Azidose zu verhüten. Es ist durchaus möglich, daß man auf diese Weise, besonders noch bei künstlicher Anregung der Magensaftausscheidung, den Beginn der Azidose und der tiefen Atmung aufschieben kann. Patienten mit echter Urämie, die spontan viel salzsäurehaltigen Magensaft erbrechen, bekommen in der Regel keine tiefe Atmung. Im allgemeinen wird durch die vikariierende Sekretion weniger erreicht als durch eine eiweißarme Ernährung, durch die die Schlackenbildung eingeschränkt wird und durch perorale Gaben von Absorbentien, insbesondere von Kohle.

Es sind Versuche gemacht worden, das Blut direkt durch Dialyse von den retinierten Harnschlacken zu befreien (HAAS). Es besteht die Möglichkeit, das menschliche Blut durch Dialyseschläuche zu leiten, nachdem man es vorher ungerinnbar gemacht hat. Auf diese Weise kann man einen Teil der Schlacken herausbekommen. Der Eingriff ist aber nicht ganz einfach und muß längere Zeit fortgesetzt und öfters wiederholt werden. Man muß aber bedenken, daß die retinierten Schlacken vorwiegend in den Geweben und nicht im Blut enthalten sind. Die Blutauswaschung durch Dialyse müßte also außerordentlich lange

fortgesetzt werden, um die aus den Geweben in das Blut nachströmenden Schlacken immer wieder auszuwaschen. Das Dialyseverfahren hat praktisch vorerst noch keinen großen Wert.

Es besteht noch die Möglichkeit, Blut, welches man durch Aderlaß aus der Vene entnommen hat, zu dialysieren und so von Schlacken zu reinigen, um es nachher wieder in den Organismus zu infundieren (HAAS). Einfacher kommt man aber zum Ziel, wenn man dem Kranken große Aderlässe macht und das entnommene Blut durch Transfusionen von Blut Gesunder ersetzt. Es ist aber zu bedenken, daß man auf diese Weise den Schlackengehalt des Blutes zwar etwas herabsetzt, daß man aber auf die Retentionsprodukte in den Geweben gar nicht einwirkt. Vor der Hand ist die Dialyse des Blutes ohne praktische Bedeutung geblieben. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß es durch eine wesentliche Verbesserung der Methode der Dialyse des strömenden Blutes doch mal gelingt, beträchtlichere Schlackenmengen zu entfernen.

Bei der Urämie hat man öfters gute Erfolge mit Insulin-Dextrosebehandlung erzielt. Dextrose kann dabei in hypertonischen Lösungen intravenös gegeben werden. Die Insulinbehandlung bewirkt eine Glykogenanhäufung in der Leber und es tritt gleichzeitig eine Erleichterung der Kohlehydratverbrennung ein. Es ist bekannt, daß eine glykogenreiche Leber besser als eine glykogenarme arbeitet, und es kann angenommen werden, daß die glykogenreiche Leber auch ihre Entgiftungstätigkeit besser ausführt. Man hat öfter gesehen, daß die Patienten sich bei einer längere Zeit hindurch fortgesetzten Insulindextrosebehandlung wohler fühlen. Sie sollte öfter in Anwendung gebracht werden. Es kann auch versucht werden, die entgiftende Tätigkeit der Leber durch Gaben von Leberpräparaten, wie wir sie bei der perniziösen Anämie jetzt anwenden, zu fördern. Bei dieser Behandlung hat man bei der perniziösen Anämie ein Zurückgehen der Ausscheidung von aromatischen Darmfäulnisprodukten im Harn gesehen. Man kann vermuten, daß durch Leberbehandlung die Komponente im Krankheitsbild der echten Urämie, die auf intestinaler Autointoxikation beruht, gebessert wird. Die Behandlung der Urämie mit Leberpräparaten muß allerdings noch einer Prüfung unterzogen werden.

Die Calciumabnahme im Blut und die damit im Zusammenhang stehenden Symptome werden durch Calciumzufuhr behandelt. Es ist ratsam, eine Calciumbehandlung bei der Urämie besonders dann vorzunehmen, wenn die Abnahme des Serumcalciumwertes besonders deutlich ist.

Die Azidose kann auch direkt durch perorale oder intravenöse Alkaligaben bekämpft werden. Man kann manchmal durch intravenöse Injektionen von Natriumbicarbonat oder Dinatriumphosphat die tiefe Atmung erfolgreich bekämpfen. Leider ist der Erfolg nur vorübergehend. Dauererfolge erzielt man mit dieser Behandlung nicht. Bei Niereninsuffizienz soll man aber doch den Patienten über lange Zeit hinaus Alkali innerlich verordnen. Es kann einfach in Form von Natrium bicarbonicum gegeben werden. Allerdings vertragen manche Patienten nicht die über längere Zeit verabfolgten peroralen Gaben dieses Salzes. Alkali müßte dann regelmäßig intravenös gegeben werden, was aber praktisch schwer durchzuführen ist. Man kann jedenfalls auf diese Weise eine Alkaliverringerung des Organismus hinausschieben. Leider können auch durch die Alkalitherapie keine wesentlichen Erfolge erreicht werden. Die streng

durchgeführte, extrem eiweißarme Ernährung und die Beseitigung der Darmfäulnis durch perorale Kohlegaben ist noch am wichtigsten.

Bei der Urämie wird den Kranken vielfach das Kochsalz aus der Nahrung entzogen. Das ist berechtigt bei einer Kombination mit akuter Pseudourämie, ferner bei Herzinsuffizienz und sehr hohem Blutdruck. Sind diese Komplikationen nicht vorhanden, so ist eine Kochsalzentziehung aus der Diät nicht notwendig. Kochsalz kann sogar therapeutisch notwendig werden, wenn bei echter Urämie eine deutliche Hypochlorämie besteht. Auf diese Weise kann der Blutchlorgehalt erhöht werden und ein Absinken des Blutharnstoffes und Reststickstoffes erreicht werden. Allerdings bleiben die aromatischen Substanzen dabei fast unbeeinflusst. FARKAS hat eindringlich darauf hingewiesen, daß die schematische Behandlung der Nierenkranken mit kochsalzreicher Trocken-diät die Niereninsuffizienz verstärken und die Urämie beschleunigen kann. Bei urämiegefährdeten Nierenkranken ist nach FARKAS daher eine Salzwassertherapie angezeigt. Bestehen die oben genannten Komplikationen, besonders bei Neigung zu akuter Pseudourämie, kann man keine Kochsalzzulagen geben.

Tritt bei einer echten Harnvergiftung eine Herzschwäche ein, muß man Digitalis oder noch besser Strophantin geben. Da die Verschlechterung der Herzkraft ungünstig auf die Nierenfunktion wirkt, muß die Herzkraft auch aus diesem Grunde gehoben werden, um eine Besserung der Nierendurchblutung zu erreichen.

Die verschiedenen Beschwerden bei der echten Urämie sind symptomatisch zu behandeln. Eine sorgfältig durchgeführte Mundpflege ist von großer Wichtigkeit. Die Gastritis kann durch Magenspülungen eine vorübergehende Besserung erfahren. Diese Spülungen werden zweckmäßig mit Chloroformwasser ausgeführt. Kohleaufschwemmungen können dazu auch benutzt werden; dadurch wird gleichzeitig eine Adsorption von Giften erreicht. Die Magenbeschwerden können direkt durch Cocain und Atropin beseitigt werden. In schweren Fällen greift man zu Morphinum, Dilaudid und anderen Narkoticis. Hier soll mit schmerzlindernden Mitteln nicht gespart werden. Zweckmäßig ist es, mit den Narkoticis zusammen immer Atropin zu verordnen. Bei der voll ausgebildeten echten Urämie kann therapeutisch außer einer Schmerzlinderung nichts erreicht werden. Die geschilderte Behandlung kann gewisse, wenn auch nur vorübergehende Erfolge erzielen, wenn sie zu einer Zeit einsetzt, in der die klinischen Symptome der echten Urämie erst im Beginn sind oder sogar noch fehlen. Wenn man von der Urämie der akuten Nephritis absieht, die natürlich heilbar ist, muß man zugeben, daß bei der chronischen Urämie das tödliche Ende auf die Dauer nicht aufzuhalten ist. Wenn die klinischen Symptome voll und ganz ausgebildet sind, bedeutet der Tod für den Kranken und seine Umgebung eine Erlösung.

VI. Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre¹.

Von

J. ENGELBRETH-HOLM-Kopenhagen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	267
Einteilung der Leukosen	273
Vorkommen und Auftreten der Leukosen.	279
Natur der Leukosen	282
Klinik	288
Leukose und Erbllichkeit	293
Experimentelle Untersuchungen	295

Literatur.

Übersichten.

- BETHELL, F. H., R. ISAACS, S. M. GOLDHAMMER and C. S. STURGIS: Blood. A review o the recent literature. Arch. int. Med. **61**, 923 (1938).
- COOK, J. W., G. A. D. HASLEWOOD, C. J. HEWETT, J. HIEGER, E. L. KENNAWAY and W. V. MAYNEORD: Chemical compounds as carcinogenic agent. Amer. J. Canc. **29**, 219 (1937).
- DALE, H.: Viruses and heterogenesis. Huxley Memorial Lecture. London 1935.
- ENGELBRETH-HOLM, J.: Tumour-producing viruses in fowls. Acta path. scand. (Københ.), Suppl. **38**, 26 (1938).
- FORKNER, CL. E.: Leukemia and allied disorders. New York: Macmillan 1938.
- FOULDS, L.: The filterable tumours of fowls. A critical review. Suppl. to the 11th Report of the Imp. Cancer Res. Fund, London 1934.
- GESCHICKTER, C. F. and M. M. COPELAND: Tumors of bone. New York 1936.
- LAIDLAW, P. P.: Virus diseases and viruses. Rede Lecture. Cambridge 1938.
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931.
- RIVERS, TH. M.: Recent advances in the study of viruses and viral diseases. J. amer. med. Assoc. **107**, 206 (1936).
- ROUS, P.: The virus tumours and the tumour problem. Harvey Lecture. Amer. J. Canc. **28**, 233 (1936).
- SCHINZ, H. R. u. F. BUSCHE: Krebs und Vererbung. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- SPEMANN, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin: Julius Springer 1936.
- THOMSEN, O.: Die verschiedenen Virusformen, besonders im Hinblick auf ihre Natur und Herkunft. Acta path. scand. (Københ.), Suppl. **38**, 8 (1938).
- WARBURG, O.: The metabolism of tumours. London: Constable & Co. 1930.
- WELLER, C. W.: Intrinsic factors in the etiology of neoplasms. Amer. J. Canc. **30**, 38 (1937).
- WILLI, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1936.

¹ Aus dem Krebsforschungslaboratorium des dänischen Krebskomitees.
Mit Unterstützung des „Lady Tata Memorial Trust“.

Andere Arbeiten.

- AMIES, C. R.: The particulate nature of avian sarcoma agents. *J. of Path.* **44**, 141 (1937).
- ANDRES, A. H. u. P. J. SHIWAGO: Karyologische Studien an myeloischen Leukämien des Menschen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **48**, H. 1/2 (1933).
- ANDREWES, C. H.: (1) Evidence for the presence of virus in a non-filterable tar sarcoma of the fowl. *J. of Path.* **43**, 23 (1936).
— (2) Viruses in relation to the aetiology of tumours. *Lancet* **1934 II**, 63, 117.
- APITZ, K.: Über Knochenveränderungen bei Leukämie. *Virchows Arch.* **302**, 301 (1938).
- ARDASCHNIKOW, S. N.: Genetics of leukemia in man. *J. of Hyg.* **37**, 286 (1937).
- BALDRIDGE, C. W. and C. D. AWE: Lymphoma. *Arch. int. Med.* **45**, 161 (1930).
- BAWDEN, F. C. and N. W. PIRIE: A plant virus preparation in a fully crystalline state. *Nature (Lond.)* **141**, 513 (1938).
- BEARD, J. W. and R. W. G. WYCKOFF: (1) Isolation of a homogenous heavy protein from virus-induced rabbit papillomas. *Science (N. Y.)* **85**, 201 (1937).
— — (2) pH stability of Shope papilloma virus and of purified papilloma virus protein. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 562 (1937).
- BERNARD, J.: Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramedullaires du goudron. Paris: Doin et Cie. 1936.
- BING, J.: The formolgel reaction and other globulin reactions. *Acta med. scand. (Stockh.)* **91**, 336 (1937).
- BITTNER, J. J. and C. C. LITTLE: Transmission of breast and lung cancer in mice. *J. Hered.* **28**, 117 (1937).
- BOSSA, G.: Sul metabolismo dei leucociti leucemici. *Haematologica (Palermo)* **18**, 652 (1937).
- BRUIN, M. DE: Chronische lymphatische Leukämie im Kindesalter. *Fol. haemat. (Lpz.)* **48**, 433 (1932).
- BÜNGELER, W.: Über den Nachweis aromatischer Substanzen im Blut bei malignen Geschwülsten. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 28. Tagg **1935**, 127.
- BURROWS, H. and J. W. COOK: Spindle-celled tumours and leucemia in mice after injection with a water soluble compound of 1:2:5:6-dibenzanthracene. *Amer. J. Canc.* **27**, 267 (1936).
- CAMPBELL, A. C. P., J. L. HENDERSON and J. A. CROOM: Monocytic leukaemia with myeloid hyperplasia and localised tumour formation. *J. of Path.* **42**, 617 (1936).
- CARPENTER, W. and M. D. MACCARTY: Identification of the cancer cell. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 844 (1936).
- CASPERSSON, T. and J. SCHULTZ: Nucleic acid metabolism of the chromosomes in relation to gene reproduction. *Nature (Lond.)* **142**, 294 (1938).
- CLAUDE, A.: (1) Chemical constitution of chicken tumor extracts. *Amer. J. Canc.* **22**, 586 (1934).
— (2) Properties of the causative agent of a chicken tumor. X a. XI. *J. of exper. Med.* **61**, 27, 41 (1935).
- CURSCHMANN, H.: (1) Über familiäre Leukämie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 185.
— (2) Über „leukämioide“ Reaktionen und echte Leukämien bei Spätluets. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 762.
- CURTZE, W.: Untersuchungen über multiple Myelome. *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 1 (1938).
- DALAND, G. and R. ISAACS: Cell respiration studies. II. A comparative study of the oxygen consumption of blood from normal individuals and patients with increased leucocyte counts. *J. of exper. Med.* **46**, 53 (1927).
- DALE, T.: Eine neue Methode der Röntgenbehandlung von Leukämie. *Acta radiol. (Stockh.)* **12**, 263 (1931).
- DAMESHEK, W.: (1) Acute monocytic leukemia. *Arch. int. Med.* **46**, 718 (1930).
— (2) Proliferative diseases of the R.E.S. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 64 (1933).
- DAMM, P.: Om den aetiologiske Sammenhaeng mellem Zoster generalisatus, Leukaemi og Variceller. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1931**, 1279.
- DEGEMAN, TH.: Zur Therapie der Agranulocytose. Heilung durch Leukämieblut. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1694.
- DELANEY, P. A.: (1) Eosinophilic leukemia with splenomegaly. *Trans. Chicago path. Soc.* **14**, 250 (1935).
— (2) Leukemoid blood with induced abortion. *Trans. Chicago path. Soc.* **14**, 251 (1935).

- DOAN, C. A. and B. K. WISEMAN: Monocyte, Monocytosis and Monocytic Leukosis. *Ann. int. Med.* **8**, 383 (1934).
- DOBBERSTEIN, J. u. C. PIENING: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Rinderleukose. *Z. Inf. krkh. Haustiere* **47**, 265 (1935).
- u. O. SEIFRIED: Leukosen der Haustiere. XIII. internat. tierärztl. Kongreß Zürich-Interlaken 1938, H. 7, III. Sekt., S. 31.
- DOUB, H. P. and F. W. HARTMAN: Lymphocytic, myelocytic and monocytic neoplasms. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 942 (1935).
- EBBEHØJ, K.: Universal Röntgenbehandlung af Leukaemier. *Hosp.tid. (dän.)* **76**, 445 (1933).
- EHRICH, W. E.: (1) Die polymere Kerngröße als Ausdruck der Krebsanaplasie. *Z. Krebsforsch.* **44**, 308 (1936).
- (2) Nuclear sizes in growth disturbances. *Amer. J. med. Sci.* **192**, 772 (1936).
- EISLER, B.: Zur Kausalgenese der Agranulocytose. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 788.
- ELFORD, W. J. and C. H. ANDREWES: Estimation of the size of a fowl tumour virus by filtration through graded membranes. *Brit. J. exper. Path.* **16**, 61 (1935).
- ÉMILE-WEIL, P.: Un cas de crypto-leucémie lymphatique chez un radiologiste. *Sang* **11**, 548 (1937).
- ENGELBRETT-HOLM, J.: An die Jahreszeit gebundene Schwankungen im Vorkommen akuter Leukose. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1677.
- and O. FREDERIKSEN: (1) Reactivation of by oxydization inactivated fowl-leukemia agent. *Acta path. scand. (Københ.)*, Suppl. **37**, 138 (1938).
- (2) The transmission of mouse-leucaemia to healthy animals by means of cell-free substance. *Acta path. scand. (Københ.)*, Suppl. **37**, 145 (1938).
- and A. ROTHE MEYER: (1) On the connection between erythroblastosis (haemocyto-blastosis) myelosis and sarcoma in chicken. *Acta path. scand. (Københ.)* **12**, 352 (1935).
- (2) Variations in the percentage of takes in 3 strains of chicken leukemia. *Acta path. scand. (Københ.)* **12**, 366 (1935).
- EUFINGER, H. u. G. GAETHGENS: Über die Einwirkung des Vitamin C auf das pathologisch veränderte weiße Blutbild. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 150.
- EWING, J.: (In Proc. amer. Assoc. Canc. Res.) *Amer. J. Canc.* **26**, 195 (1936).
- FALCONER, C. H. and M. E. LEONARD: Pulmonary involvement in lymphosarcoma and lymphatic leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 294 (1938).
- FELDMAN, W. H. and J. STASNEY: Leukemoid response of tuberculous rabbits to administration of tuberculin. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 28 (1937).
- FIESCHI, A. ed E. STORTI: Ricerche di citometria nelle leucemie. *Haematologica (Palermo)* **16**, V (1935).
- FLEISCHHACKER, H. u. R. KLIMA: Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms, der plasmacellulären Leukämie und des plasmacellulären Granuloms. *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 5 (1936).
- FORKNER, CL. E.: Classification and Terminology of Leukemia and allied disorders. *Arch. int. Med.* **60**, 582 (1937).
- FOULDS, L.: Observations on non-filterable fowl tumours. The production of neutralising sera against filtrates of Rous sarcoma I by non-infective extracts of a sarcoma induced by 1:2:5:6:dibenzanthracene. *Amer. J. Canc.* **31**, 404 (1937).
- FRÄNKEL, E. M. and C. A. MAWSON: Nature of the causative agent of the Rous fowl sarcoma. *Nature (Lond.)* **139**, 282 (1937).
- FUJITA, A.: On the metabolism of the body cells. *Biochem. Z.* **197**, 175 (1928). In O. WARBURG (s. d.).
- FURTH, J.: Lymphomatosis, myelomatosis and endothelioma of chickens caused by filterable agent. *J. of exper. Med.* **58**, 253 (1933).
- H. W. FERRIS and P. RETZNIKOFF: Relation of leukemia of animals to leukemia of man. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1824 (1935).
- and O. B. FURTH: (1) Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with X-rays. *Amer. J. Canc.* **28**, 54 (1936).
- (2) Monocytic leukemia and other neoplastic diseases occurring in mice following intrasplenic injection of 1:2-benzpyrene. *Amer. J. Canc.* **34**, 169 (1938).
- and M. C. KAHN: The transmission of leukemia of mice with a single cell. *Amer. J. Canc.* **31**, 276 (1937).

- FURTH, J., H. R. SEIBOLD and R. R. RATHBONE: Experimental studies on lymphomatosis of mice. *Amer. J. Canc.* **19**, 521 (1933).
- GENNARO, A. ed A. GRAZIA: Sull'insorgenza di leucemie in topi trattati con idrocarburi policiclici oncogeni. *Haematologica* (Palermo) **18**, 707 (1937).
- GILBERT, R.: The evolution of radiotherapy during the past ten years in treatment of certain generalized affections. *Radiology* **30**, 191 (1938).
- GITTINS, R. and J. C. HAWKSLEY: Reticulo-endotheliomatosis, ovarian endothelioma and monocytic leukemia. *J. of Path.* **36**, 115 (1933).
- GLOVER, E., G. A. DALAND and H. L. SCHMITZ: The metabolism of normal and leukemic leukocytes. *Arch. int. Med.* **46**, 46 (1930).
- GOTTLEBE, P.: Über familiäres Vorkommen von Leukämie. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 140.
- GRAM, H. C. og R. NIELSEN: Leukaemiernes Forekomst i Danmark. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **94**, 437 (1932).
- GROAT, W. A., T. C. WYATT, S. M. ZIMMER and R. E. FIELD: Acute basophilic leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 457 (1936).
- GYE, W. E. and C. H. ANDREWES: A study of the Rous fowl sarcoma No. 1. I. Filterability. *Brit. J. exper. Path.* **7**, 81 (1926).
- HADDOW, A.: 11. Rep. *Brit. Emp. Canc. Camp.* **1934**, 206.
- HAGEDORN, A. L. en A. C. HAGEDORN: New points of view in experimental cancer research. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **81**, 4938 (1937).
- HAINING, R. B., T. S. KIMBALL and O. W. JAMES: Leukemic sinus reticulosis (monocytic leukemia) with intestinal obstruction. *Arch. int. Med.* **55**, 574 (1935).
- HARANGHY, L.: Beiträge zur Ätiologie der akuten Leukämie. *Frankf. Z. Path.* **48**, 275 (1935).
- HARBITZ, FR.: Om reticuloendotelioser og reticuloendotelioer i lymfekjertlene. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **1936**, 897.
- HEIBERG, K.: (1) Die Herkunft der Zellen der lymphatischen leukämischen und aleukämischen Leukosen. *Virchows Arch.* **279**, 58 (1930).
- (2) Zur Charakteristik der Zellen des Verhaltens des Markgewebes bei myeloischer Leukämie. *Zbl. Path.* **49**, 260 (1930).
- (3) Chlorom und Gewächsbildung. *Virchows Arch.* **280**, 172 (1931).
- (4) Die leukämischen und leukotischen Atypien und Geschwülste und das Wesen der Leukämie. Leipzig: Georg Thieme 1933.
- HEINILD, S. og E. SCHIÖDT: Remission under Forløbet af Leukaemi. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1936**, 1135.
- HENNING, N.: Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 538 (1936).
- HEWER, T. F.: Megakaryocytic myelosis with osteosclerosis. *J. of Path.* **45**, 383 (1937).
- HOFFMAN, W. J. and L. F. CRAVER: Chronic myelogenous leukemia. *J. amer. med. Assoc.* **97**, 836 (1931).
- HORSFALL, R. E.: Chloroma. *Brit. med. J.* **1938 I**, 280.
- HÜLSE, W.: Zur infektiösen Ätiologie der Leukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **170**, 667 (1931).
- HUNTER, F. T.: *Med. Clin. N. Amer.* **21**, 349 (1937). (Zit. nach LEAVELL.)
- ISAACS, R.: Lymphosarcoma cell Leukemia. *Ann. int. Med.* **11**, 657 (1937).
- ISRAËLS, M. C. G.: (1) Treatment of lymphatic leukaemia. *Brit. med. J.* **1935**, 1021.
- (2) Acute Leukemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **89**, 124 (1936).
- JÁRMAI, K.: (1) Neuere Beiträge zur Kenntnis der übertragbaren Hühnerleukose. *Arch. Tierheilk.* **65**, 46 (1932).
- (2) Die Leukosen der Haustiere. *Erg. Path.* **28**, 227 (1934).
- (3) Künstliche Erzeugung der Hühnerleukose. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1938**, 593.
- JORES, A. u. W. BRUNS: Ein Fall von „malignem Plasmom“ mit einem Beitrag zur sog. „Plasmazellenleukämie“. *Fol. haemat. (Lpz.)* **55**, 227 (1936).
- KANDEL, E. V.: Chloroma. Review of litt. from 1926—1936 and report of three cases. *Arch. int. Med.* **59**, 691 (1937).
- KASARINOFF: Experimentelle Blutuntersuchungen bei Vögeln. *Fol. haemat. (Lpz.)* **10**, 391 (1910).
- KNUTH: Leukämie der Säugetiere und des Geflügels. KOLLE-KRAUS-UHLENHUTHS Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Ausg., Bd. IX, S. 457. 1929.
- KORTEWEG, R.: Eine überimpfbare Leucosarcomatose bei der Maus. *Z. Krebsforsch.* **29**, 455 (1929).

- KREBS, C., H. C. RASK-NIELSEN og AA. WAGNER: Lymphosarkomatosens opstaaen og dens Forhold til andre Leukoser hos hvide Mus. *Hosp.tid.* (dän.) **73**, 111, 139 (1930).
- KRUMBHAAR, E. B.: The lymphomatoid diseases. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 286 (1936).
- KUGELMAIER, L. M.: Leukämöide Reaktionen bei Carcinom. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 370 (1935).
- LAMBIN, P. et M. J. GERARD: Variations de fréquence saisonnières de la leucémie aiguë. *Sang* **8**, 730 (1934).
- LAUBRY, CH. et G. MARCHAL: Sur un cas de leucémie chez un radiologiste. *Sang* **6**, 780 (1932).
- LEAVELL, B. S.: Chronic Leukemia. A study of the Incidence and Factors Influencing the Duration of Life. *Amer. J. med. Sci.* **196**, 329 (1938).
- LEDINGHAM, J. C. G. and W. E. GYE: On nature of filterable tumour-exciting agent in avian sarcomata. *Lancet* **1935 I**, 376.
- LEITNER, J.: Beiträge zur Frage der akuten lymphatischen Leukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 544 (1935).
- LEVINE, M. and C. J. BAUMANN: Active fraction of Rous chicken sarcoma. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 820 (1937).
- LUCKÉ, B.: (1) A neoplastic disease of the kidney of the frog, *rana pipiens*. *Amer. J. Canc.* **20**, 352 (1934); **22**, 326 (1934).
- (2) Carcinoma in the Leopard frog: Its probable causation by a virus. *J. of exper. Med.* **68**, 457 (1938).
- LÜTTSCHWAGER: Untersuchungen über die Leukämie der Hühner. *Arch. Tierheilk.* **62**, 6 (1931).
- LUND, L.: Über die Leukämien der Haustiere. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927 I**, 51.
- MACDOWELL, E. C.: (1) Genetic aspects of mouse leukemia. *Amer. J. Canc.* **26**, 85 (1936).
- (2) Genetics of mouse leukemia. *J. Hered.* **28**, 131 (1937).
- J. S. POTTER and M. J. TAYLOR: A treatment of host having opposite effects on leukemic cells of high and low virulence. *Science (N. Y.)* **85**, 443 (1937).
- — and J. VICTOR: (1) Leukemia studies. *Ann. Rep. Dpt. Genetics, Carnegie Inst. Washington* **1935**, 44.
- — — et al. (2) Leukemic studies. *Ann. Rep. Dpt. Genetics, Carnegie Inst. Washington* **1936**, 45.
- — — et al. (3) Studies in leukemia. *Ann. Rep. Dpt. Genetics, Carnegie Inst. Washington* **1937**, 51.
- M. J. TAYLOR and J. S. POTTER: Immunization of mice naturally susceptible to a transplantable leukemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 84 (1934).
- MAGNUS-LEVY, A.: Multiple Myelome (XII). *Acta med. scand. (Stockh.)* **95**, 217 (1938).
- MCINTOSH, J.: On the nature of the tumours induced in fowls by injections of tar. *Brit. J. exper. Path.* **14**, 422 (1933).
- MAINGOT, G., L. GIRARD et BOUSSER: Poussées leucocytaires transitoires suivies de leucocytose durable et de leucémie myélogène chez un radiologiste. *Sang* **12**, 569 (1938).
- MARCHAL, G. et L. MALLET: La téléroentgentherapie totale dans les maladies du sang et des organes hémapoïétiques. *Arch. Électr. méd.* **43**, 209 (1935).
- MARKOFF, N.: Die Reticuloendothelien des Knochenmarks, beurteilt durch Sternalpunktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 530 (1937).
- MARQUES, J. F.: Herpes Zoster generalisatus bei Leukämie. *Arch. f. Dermat.* **176**, 295 (1937).
- MEDLAR, E. M., J. H. HORNBAKER u. W. H. ORDWAY: An interpretation of the nature of HODGKIN'S disease. *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 52 (1937).
- MIDDLETON, W. S.: *J. Iowa State med. Soc.* **26**, 65 (1936). [Zit. nach Year Book. gen. Med. (Chicago) **1936**, 458.]
- MINOT, G. R., T. E. BUCKMANN and R. ISAACS: Chronic myelogenous leukemia. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1489 (1924).
- and R. ISAACS: *Boston med. J.* **191**, 1 (1924). (Zit. nach LEAVELL.)
- MITCHELL, L. A.: Malignant monoblastoma. *Ann. int. Med.* **8**, 1387 (1935).
- MOHR, W.: Lymphatische Leukämie und Erblichkeit. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 704.
- MURPHY, J. B.: Experimental approach to the cancerproblem. *Bull. Hopkins Hosp.* **56**, 1 (1935).
- MURRAY, E. G. D., R. A. WEBB and M. B. R. SWANN: A disease of rabbits characterized by a large mononuclear leucocytosis caused by a hitherto undescribed bacillus, *bact. monocytogenes*. *J. of Path.* **29**, 407 (1926).

- NEEDHAM, J.: Substances promoting cell growths. *Brit. med. J.* **1936**, 701, 892.
- NIELSEN, J.: Chronic professional ray poisoning, a discussion based on a case of leucemia in a radium worker. *Acta radiol. (Stockh.)* **13**, 385 (1932).
- NORDENSON, N. G.: Experimentell studie av benmärgens retikuloendoteliale element. *Nord. med. Tidsskr. (schwed.)* **15**, 935 (1938).
- OBERLING, CH.: La place des leucémies dans le cadre des processus prolifératifs. Leur rapports avec les tumeurs et les granulomatoses. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **44**, 1193 (1937).
- et M. GUÉRIN: (1) Les reticuloses et les reticulo-endothélioses. *Sang* **8**, 892 (1934).
- — (2) La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Bull. du Canc.* **23**, 1 (1934).
- OESTREICH, C.: Über akute lymphatische Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 86 (1933).
- OLMER, J. et J. BOUDOURESQUES: La fièvre dans la leucémie. *Ann. Méd.* **41**, 265 (1937).
- OSGOOD, E. E.: Monocytic leukemia. *Arch. int. Med.* **59**, 931 (1937).
- OSZACKI, A. u. R. KURZWEIL: Alkalose des Blutes bei Neoplasmen und ihre diagnostische und pathogenetische Bedeutung. *Biochem. Z.* **239**, 234 (1937).
- PARSONS, C. G.: Radium in treatment of leukemia. *Brit. J. Radiol.* **10**, 573 (1937). *Ref. Year Book gen. Med. (Chicago)* **1938**.
- PARSONS, L. D.: Changes in the lymph glands of tumorbearing mice. *J. of Path.* **47**, 501 (1938).
- PATEK, A. J. and W. B. CASTLE: Plasma Cell Leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 788 (1936).
- PECHEL, E.: Stoffwechsel leukämischer Lymphocyten. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 1061.
- PETRI, S.: (1) Undersøgelser over de ved lymfatisk leukose forekommende celleformer. *Bibl. Laeg. (dän.)* **1928**, 153.
- (2) Über familiäres Auftreten der Leukämie. *Acta path. scand. (Københ.)* **10**, 330 (1933).
- PIRIE, A. and B. E. HOLMES: The cause of inactivation of the Rous sarcoma filtrate during incubation. *Brit. J. exper. Path.* **12**, 127 (1931).
- POLLARD, A.: Chemical composition of the active agent of the Rous sarcoma No. I. *Brit. J. exper. Path.* **19**, 124 (1938).
- and C. R. AMIES: An investigation of the alleged tumour producing properties of lipid material extracted from Rous sarcoma *dessicata*. *Brit. J. exper. Path.* **18**, 198 (1937).
- REITER, B. R. and J. T. FREEMAN: Plasma cell leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 38 (1937).
- RESCHAD, H. u. V. SCHILLING-TORGAU: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. *Münch. med. Wschr.* **1913 II**, 1981.
- RICHTER, M. N. and E. C. MACDOWELL: Experiments with mammalian leukemia. *Physiologic. Rev.* **15**, 509 (1935).
- ROBB-SMITH, A. H. T.: Reticulosis and Reticulosarcoma. *J. of Path.* **47**, 457 (1938).
- ROEMHELD, L.: Myeloische Leukämie mit tumorartigem Wachstum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 75 (1938).
- ROSENOW: *Zit. nach WÜLLENWEBER.*
- ROSENTHAL, N. and W. HARRIS: Leukemia. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 702 (1935).
- ROTHE MEYER, A. u. J. ENGELBRETH-HOLM: Experimentelle Studien über die Beziehungen zwischen Hühnerleukose und Sarkom an der Hand eines Stammes von übertragbarer Leukose-Sarcom Kombination. *Acta path. scand. (Københ.)* **10**, 380 (1933).
- ROUS, P. and J. W. BEARD: The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *J. of exper. Med.* **62**, 523 (1935).
- SALA, A. M. and J. R. STEIN: A case of carcinoma of the cervix with a blood picture simulating chronic aleukemic eosinophilic leukemia. *Amer. J. Canc.* **29**, 125 (1937).
- SCHMENGLE, F. E. u. F. KRAUSE: Zur Frage der myeloischen Reaktion bei Blutkrankheiten. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 156.
- SEILER, J.: Zur Frage der reaktiven Blutkrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 170 (1935).
- SHOPE, R. E. and E. W. HURST: Infectious papillomatosis of rabbits, with note on histopathology. *J. of exper. Med.* **58**, 607 (1933).
- SKOUGE, E.: Benmärgens retikulumceller. *Nord. med. Tidsskr. (schwed.)* **14**, 1313 (1937).
- SLYE, M.: Relation of heredity to occurrence of spontaneous leukemia, pseudoleukemia, lymphosarcoma and allied diseases in mice. *Amer. J. Canc.* **15**, 1361 (1931).
- SPROUL, E. E., S. STEVENS and J. W. JOBLING: The transmissible agent of the Rous chicken sarcoma No. I. *Amer. J. Canc.* **30**, 685 (1937).
- STAGELSCHEIDT, P.: Zur Klinik der Leukämien. *Fol. haemat. (Lpz.)* **51**, 50 (1933).

- STANLEY, W. M.: Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco-mosaic-virus. *Science* (N. Y.) **81**, 644 (1935).
- STEPHENS, D. J.: Acute eosinophilic leucemia. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 387 (1935).
- and J. S. LAWRENCE: The therapeutic effect of solution of potassium arsenite in chronic myelogenous leukemia. *Ann. int. Med.* **9**, 1488 (1936).
- STORTI, E.: (1) Über einen Fall von lymphatischer Leukämie mit ausschließlicher Lokalisation im Knochenmark und über die Bedeutung der Sternalpunktion für die Diagnose dieser Krankheitsform. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 612 (1937).
- u. R.: (2) Modifications morphologiques du sang et des organes hématopoiétiques provoquées chez le rat blanc par injections intramédullaires du 1:2:benzopyrène. *Sang* **11**, 749 (1937).
- STUBBS, E. L. and J. FURTH: (1) The relation of leukosis to sarcoma of chickens. I. Sarcoma and erythroleukosis. *J. of exper. Med.* **61**, 593 (1935).
- — (2) The relation of leukosis to sarcoma in chickens. II. Mixed osteochondrosarcoma and lymphomatosis. *J. of exper. Med.* **63**, 127 (1936).
- TERRY, M. C. and A. O. SANDERS: A case of myeloid leucemia treated with Luminal and Amidopyrine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 1154 (1933/34).
- TESCHENDORFF, W.: Über Röntgentotalbestrahlungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1445.
- THIELE, W.: Die Wirkung des Vitamin C auf das weiße Blutbild und die chronische myeloische Leukämie. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 150.
- THOMSEN, O. u. J. ENGELBRETH-HOLM: Experimentelles Hervorrufen von leukotischen Zuständen bei Hühnern. *Acta path. scand.* (Københ.) **8**, 121 (1931).
- TOUW, J. F., G. NIENWENHUIS u. J. H. NAUTA: Two cases of leukemia with tumour-formation. *Acta med. scand.* (Stockh.) **97**, 376 (1938).
- UHER, V.: Experimentelle leukämoide Formen. *Fol. haemat.* (Lpz.) **61**, 24 (1938).
- VICTOR, J. and J. S. POTTER: (1) Studies in mouse leukaemia: Preleukaemic changes in lymphoid metabolism. *Brit. J. exper. Path.* **16**, 243 (1935).
- — (2) Studies in mouse leukaemia: Metabolic observations in spontaneous lymphatic leukaemia. *Brit. J. exper. Path.* **16**, 253 (1935).
- — (3) The respiratory quotients of normal and leukemic mouse lymphoid tissue. *Amer. J. Canc.* **32**, 554 (1938).
- — (4) Influence of transmitted leukaemia on metabolism of uninfiltated lymphoid tissue. *Brit. J. exper. Path.* **19**, 227 (1938).
- and M. R. WINTERSTEINER: Studies in mouse leukaemia. X. Metabolic differences between transmission lines of mouse lymphatic leukemia. *Amer. J. Canc.* **22**, 561 (1934).
- VLADOS, CH. et S. SCHUKANOVA: Sur la genèse de l'état fébrile chez les malades atteints de leucémie. *Sang* **9**, 961 (1935).
- WADDINGTON, C. H.: Cancer and theory of organizers. *Nature* (Lond.) **135**, 606 (1935).
- WEITZ, W.: Über einen von Anfang an beobachteten Fall von myeloischer Leukämie bei einer Röntgenlaborantin. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1579.
- WISEMAN, B. K.: (1) The induction of lymphocytosis and lymphatic hyperplasia by means of parenterally administered protein. *J. of exper. Med.* **53**, 499 (1931).
- (2) The blood pictures in the primary diseases of the lymphatic system. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 2016 (1936).
- WOLFF, E. K.: HIRSCHFELD u. HITTMEIERS Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/2, S. 1092. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
- WÜLLENWEBER, G.: Über familiäre Leukämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 488.
- ZADEK, J.: Herkunft und hämatologischer Nachweis der Myelomzellen. *Fol. haemat.* (Lpz.) **58**, 196 (1937).
- ZANATY, F.: Zur Frage der medullären Lymphadenose. *Virchows Arch.* **292**, 356 (1934).

Einteilung der Leukosen.

Bisher ist es nicht gelungen, zu einer ganz zufriedenstellenden Einteilung der verschiedenen Leukoseformen und der ihnen nahestehenden Krankheiten zu gelangen; das ist auch nicht verwunderlich, wenn man in Betracht zieht, wie wenig man bisher über Ätiologie und Genese dieser Leiden weiß. Am

zweckmäßigsten ist daher ständig die rein morphologische Einteilung, nach der man die Leukosen nach der Zellform gruppiert, welche proliferiert ist.

Nach dieser Einteilung, über deren endgültige Ausgestaltung übrigens keine Einigkeit herrscht, gibt es folgende Gruppen: 1. *Stammzellenleukosen*, 2. *myelogene Leukosen*, 3. *lymphogene Leukosen*, 4. *Plasmazellenleukosen* sowie 5. *Reticuloendotheliosen*. Zu diesen letzteren werden von den meisten die *Monocytleukosen* hinzugerechnet, die von anderen (NAEGELI) als eine Variante der myeloiden Leukose oder als eine ganz selbständige Gruppe (FORKNER) angesehen werden. FORKNER glaubt, daß es nach den Arbeiten SABINs und ihrer Mitarbeiter sicher sei, daß der Monocyt als eine selbständige Zelle aufgefaßt werden müsse, die weder zum Myeloblasten noch zu dem reticuloendothelialen System eine engere Beziehung habe, und er nimmt deshalb an, daß die im voraus etwas unklare Systematik durch die Synonymisierung von Reticulose und Monocytleukose noch weiter „confused“ wird. Bis auf weiteres muß man es jedoch von dem Gesichtspunkte aus, daß keine neuen selbständigen Gruppen aufgestellt werden dürfen, ehe sie ganz unanfechtbar sind, für berechtigt halten, Monocytleukosen und Reticulosen als nahe verwandte Leiden aufzufassen und sie — bis auf weiteres — in derselben Gruppe innerhalb der Leukosen anzubringen.

Innerhalb der einzelnen Gruppen kann die morphologische Einteilung noch weitergeführt werden. So hat FORKNER neutrophilocytytische, eosinophilocytytische, basophilocytytische Leukosen, Chloroleukosen, Erythroleukosen und Megakaryocytleukosen innerhalb der Gruppe myeloide Leukosen aufgestellt [s. auch DELANEY (1), GROAT, WYATT, ZIMMER, FIELD, HEWER und STEPHENS]. Eine solche weitere Aufteilung — auf morphologisch-cytogenetischer Basis — kann zwar ihre deskriptiven Vorteile haben, scheint aber zu keiner größeren Klarheit zu führen, wo es sich um die Systematik der Leukosen handelt. FORKNERs Vorschlag, die Worte „myeloid“, „myeloisch“, „lymphoid“, „lymphatisch“ durch myelogene und lymphogene Leukose zu ersetzen, ist logisch und richtig.

MEDLAR, HORNBAKER und ORDWAY haben die Anschauung vorgebracht, die Lymphogranulomatose sei ein den Leukosen nahestehendes Leiden, wobei sie die STERNBERGschen Riesenzellen als Megakaryocyten und Vorstadien derselben auffassen, ebenso wie die im Blute zirkulierenden, oft atypischen, monocytoiden Zellen als Megakaryoblasten angesehen werden. Die Lymphogranulomatose wäre nach diesen Autoren als eine aleukämische (oder subleukämische) Megakaryocytleukose aufzufassen, welche mit den wenigen beschriebenen leukämischen Megakaryocytleukosen zusammengestellt werden müßte. Diese Anschauung erscheint nicht ganz ungekünstelt, wie man es ja auch nicht als berechtigt ansehen kann, die Lymphogranulomatose in eine Beziehung zur lymphatischen Leukose zu setzen.

OBERLING, der einige „Granulomatosen“, z. B. *Mycosis fungoides*, für nahe verwandt mit den Leukosen ansieht, hält es für äußerst zweifelhaft, ob man die Lymphogranulomatose in gleicher Weise betrachten kann. Dieser Autor hält — wohl in Übereinstimmung mit den meisten — die Lymphogranulomatose für eine selbständige Krankheitseinheit ohne direkten ätiologischen oder pathogenetischen Zusammenhang mit den Leukosen.

Innerhalb der aufgestellten 5 Hauptgruppen von Leukosen (inkl. der Stammzellenleukosen) trifft man nun entweder pathologisch-anatomisch oder

klinisch verschiedene Äußerungsformen an. Es finden sich alle denkbaren Übergangsformen von *leukämischen Leukosen* mit diffus ausgebreiteten Veränderungen der für die Erkrankung charakteristischen Art im hämopoietischen Gewebe und mit mehr oder weniger ausgesprochenen Blutveränderungen über *aleukämische Leukosen* (der Ausdruck Pseudoleukämie kann ganz entbehrt werden und trägt nur dazu bei, Verwirrung zu schaffen) mit den gleichen Organveränderungen, aber nur einer schwächeren oder stärkeren Andeutung von Blutveränderungen bis zu *tumorartigen Proliferationen* der betreffenden Zellart, wobei die Tumorproduktion multipel oder solitär sein kann.

Dieser Umstand, daß es gleitende Übergänge zwischen leukämischer und aleukämischer Leukose und zwischen aleukämischen Leukosen und einzelnen lokalisierten Geschwulstbildungen gibt, beweist deutlich, daß eine scharfe Scheidung zwischen diesen Formen nur künstlich ist. Rein klinisch braucht überhaupt kein Unterschied zwischen z. B. leukämischen und aleukämischen Fällen zu bestehen. Die meisten „aleukämischen“ Fälle sind in Wirklichkeit subleukämische, weswegen FORKNER den Ausdruck subleukämisch an Stelle von aleukämisch vorschlägt. In bei weitem den meisten Fällen wird der Ausdruck subleukämisch angebracht sein, aber z. B. bei Plasmazellenleukosen kann man Fälle mit diffusen (leukotischen) Mark- und Organveränderungen beobachten, während das Blutbild tatsächlich aleukämisch ist.

Unter den *myelogenen Leukosen*, die die Hälfte oder mehr von allen Leukosen ausmachen (GRAM und NIELSEN fanden etwa 50%, LEAVELL 60%, OSGOOD 62%, ROSENTHAL und HARRIS 66,7%), sind die leukämischen Leukosen bei weitem die häufigsten, während subleukämische Fälle und solche mit ausgesprochenen Geschwulstbildungen selten sind. KRUMBHAAR beobachtete unter 28 myelogenen Leukosen nur 2 aleukämische (subleukämische) Fälle, und noch seltener sind die Fälle mit Geschwulstbildung, *Chlorome*, die in der Regel zugleich ein leukämisches Blutbild haben. KANDEL und HORSFALL haben die veröffentlichten Chloromfälle gesammelt; bis 1938 sind insgesamt 195 solche Fälle beschrieben worden.

In entsprechender Weise gibt es bei den *lymphogenen Leukosen* gleitende Übergänge von leukämischen Formen über subleukämische bis zu tumorartigen Proliferationen, *Lymphosarkomen*. Auch in dieser Gruppe sind subleukämische Fälle seltener als leukämische (KRUMBHAAR fand 2 „aleukämische“ unter 22 lymphatischen Leukosen), doch ist in dieser Gruppe die mehr oder weniger lokalisierte Geschwulstbildung, das Lymphosarkom, sogar häufiger als die eigentlichen Leukosen. So fand KRUMBHAAR unter 150 Fällen von „lymphomatoiden“ Leiden 22 Fälle von lymphatischer Leukose und 41 Fälle von Lymphosarkom sowie 3 von „Leukosarkom“ (Lymphosarkom mit leukämischen Blutveränderungen).

Der Umstand, daß die unzweifelhaften Geschwulstformen innerhalb der beiden besprochenen Gruppen, das Chlorom und das Lymphosarkom, in einigen Fällen (am häufigsten bei den Chloromen) von leukämischen Blutveränderungen begleitet sind, zeigt, wie schwierig und wie künstlich eine scharfe Unterscheidung der Leukosen von den entsprechenden unzweifelhaften Geschwulstbildungen sein dürfte.

Die letzten Jahre haben viele interessante Beiträge zur der Diskussion über den Zusammenhang bzw. den Unterschied zwischen den reinen Leukosen und

den entsprechenden „reinen“ Geschwulstbildungen gebracht, wobei speziell die lymphatischen Formen behandelt wurden [z. B. BALDRIDGE und AWE, FALCONER und LEONARD, FORKNER, FURTH, FERRIS und REZNIKOFF, HEIBERG (1), ISAACS, KRUMBHAAR, MACDOWELL und Mitarbeiter, OBERLING, WISEMAN (2)]. Einige Autoren wollen Wesensverschiedenheiten zwischen den Leukosen, welche als pathologisch-anatomisch benigne Hyperplasien betrachtet werden, und den unzweifelhaft malignen, eigentlichen Geschwulstbildungen sehen, während andere der Auffassung huldigen, daß es sich um gleichartige Krankheitsprozesse mit gleitenden Übergängen zwischen den einzelnen Äußerungsformen handelt.

WISEMAN (2) und ISAACS heben die unbestreitbaren morphologischen Unterschiede hervor, die zwischen den pathologischen Blutzellen bei lymphogener Leukose und denen bei dem von Blutveränderungen begleiteten Lymphosarkom bestehen. ISAACS macht den Vorschlag, diesen letzteren Typus (das „Leukosarkom“) Lymphosarkomzellenleukämie zu nennen. Er nimmt jedoch nicht Stellung zu der Frage, ob die wahrgenommenen Verschiedenheiten dazu berechtigen, die beiden Krankheitsbilder ganz voneinander zu scheiden, oder ob bloß zwei Zelltypen (Differenzierungsstadien?) innerhalb der gleichen „Zellreihe“ vorliegen.

WISEMAN (2) will nur Lymphosarkome (mit oder ohne Blutveränderungen, „Lymphosarkom“ und „Leukosarkom“) als maligne Neubildungen im lymphatischen Gewebe anerkennen, sieht aber dagegen die lymphogenen Leukosen als benigne Hyperplasien an, die durch eine erhebliche Neubildung ohne gleichzeitige Reifung charakterisiert sind. Diesen letzteren Prozeß vergleicht er mit der Proliferation der Erythroblasten ohne (normale) Reifung bei der Anaemia perniciosa, und er nimmt eine Stoffwechselanomalie als ätiologische Ursache an. Diese sehr interessante Auffassung führt, falls sie richtig ist, mit sich, daß die wohlbekannten Tierleukosen (speziell bei Mäusen) nur mit dem Lymphosarkom beim Menschen analogisiert werden können; denn bei den „lymphogenen Leukosen“ der Mäuse besteht kaum ein Zweifel an dem innigen Zusammenhang zwischen „reinen lymphogenen Leukosen“ und Lymphosarkomen.

Es ist jedoch freilich fraglich, ob die rein morphologischen Unterschiede der Zellen bei lymphogener Leukose und bei Lymphosarkom dazu berechtigen, sie für prinzipiell verschieden bzw. für benign und malign anzusehen. Von zahlreichen Geschwulstbildungen in anderen Geweben sind ja doch morphologisch äußerst verschiedene Zelltypen bekannt, die alle malign, aber in verschiedenem Grade differenziert sind, z. B. spinocelluläre und basocelluläre Plattenepithelcarcinome, relativ differenzierte Adenocarcinome und mehr anaplastische, solide Carcinome von der gleichen Drüse, Fibrosarkome und unreife Spindelzellensarkome vom selben Bindegewebe usw.

Was die lymphogenen Leukosen anbetrifft, so haben die Tierversuche der letzten Jahre (FURTH, SEIBOLD und RATHBONE, KORTEWEG, RICHTER und MACDOWELL, VICTOR und POTTER) eine sehr große Bedeutung gehabt, und man darf sicherlich nicht die Resultate und Gesichtspunkte unterschätzen, zu welchen man durch das Studium dieser Krankheiten bei Tieren gelangt ist. Die meisten dieser Autoren sprechen sich in der gleichen Richtung aus wie FURTH, FERRIS und REZNIKOFF, die aus ihren Versuchsergebnissen den Schluß ziehen, daß die lymphogenen Leukosen bei Mensch und Tier ganz analoge Krankheiten

sind und daß sie als tumorartige Prozesse betrachtet werden müssen, sowie daß es einen gleitenden Übergang von den rein *leukotischen Fällen* zu den reinen *Lymphosarkomen* gibt.

Für die *Plasmazellenleukosen* gilt, daß die leukämischen Fälle die seltensten sind, während Fälle mit mehr oder weniger abgegrenzten Geschwulstbildungen häufiger vorkommen, obschon diese letzteren Formen alles in allem weit seltener als die myelogenen und lymphogenen sind. Von leukämischen und aleukämischen Plasmazellenleukosen kennt man nach REITER und FREEMAN bis 1937 nur 13 Fälle (s. auch PATEK und CASTLE, FLEISCHHAKER und KLIMA, JORES und BRUNS, ZADEK), während Fälle mit multiplen, lokalisierten Geschwulstbildungen, die multiplen *Myelome*, *KAHLERS Krankheit*, *die Myelomatose*, welche das Analogon dieser Form zu den Chloromen der myelogenen Leukose und zu den Lymphosarkomen ist, relativ weit häufiger sind.

GESCHICKTER und COPELAND konnten 1934 425 Fälle sammeln, und MAGNUS-LEVY hat 1938 eine Analyse von insgesamt 566 Fällen mitgeteilt. Das Leiden ist ohne Zweifel noch häufiger, als durch diese Zahlen zum Ausdruck kommt. So hat der Verfasser Gelegenheit gehabt, im Laufe von 4 Jahren über 20 Fälle in Dänemark zu beobachten. Man ist sich jetzt einig darüber, daß die pathologische Zelle dieser Form plasmacellulär ist. Es soll hier nicht näher auf die besonderen Eigentümlichkeiten dieser Form eingegangen werden, die von großem Interesse sind — Plasmaproteinveränderungen, Nierenveränderungen, BENGE-JONES' Proteinurie, Amyloidose, Störungen im Kalkstoffwechsel —; sondern es sei nur angeführt, was Interesse für die Stellung der Krankheit im System hat nämlich, daß die Erwägungen und Untersuchungen der letzten Jahre zu der Auffassung geführt haben, daß die Plasmazellen bei der Myelomatose von den normalerweise im Knochenmark vorkommenden Plasmazellen abstammen, welche letztere jetzt als ein Glied im Markretikel angesehen werden (CURTZE, FLEISCHHAKER und KLIMA, MARKOFF, NORDENSON, SKOUGE).

Schließlich findet man in der letzten Gruppe von Leukosen, den *Monocytleukosen* oder den leukämischen Reticuloendotheliosen, in gleicher Weise wie in den übrigen Gruppen leukämische und aleukämische Fälle sowie tumorartige, mehr begrenzte Proliferationen in dem reticuloendothelialen System.

Seit RESCHAD und SCHILLING-TORGAU 1913 den ersten diagnostizierten Fall von Monocytleukose beschrieben, ist dieses Krankheitsbild lebhaft diskutiert worden, und zahlreiche Fälle wurden mitgeteilt. (OSGOOD sammelte 1936 133 Fälle und gab an, daß die Monocytleukose etwa 5% aller Leukosen ausmache.) Die verschiedenen Autoren haben die Monocytleukosen je nach ihrer Auffassung von der Genese der Monocyten betrachtet. So hält die dualistische Schule mit NÄGELI die Monocytleukose für eine Variante der myelogenen Leukose, indem die Monocyten als von den Myeloblasten abstammend angesehen werden. Es ist jedoch kaum ein Zweifel daran möglich, daß man späteren Untersuchern, wie DAMESHEK, DOAN und WISEMAN, KRUMBHAAR, OSGOOD, darin recht geben muß, daß der Monocyt eine ganz selbständige aus dem reticuloendothelialen System stammende Zellform ist und daß die Monocytleukosen in einer besonderen Gruppe aufgestellt werden müssen. Doch ist die Frage möglicherweise noch nicht endgültig beantwortet (FORKNERS Auffassung wurde schon oben besprochen). Es sind Mischfälle von Myeloid- und Monocytleukose beschrieben

worden, ebenso wie man (der Verfasser sah es in 2 Fällen) Fälle von Monocyt-leukose antreffen kann, welche sub finem ganz das Bild einer myelogenen Leukose annehmen. Ob diese Fälle nun als reine Mischformen verschiedener Krankheits-typen zu erklären sind, was kaum wahrscheinlich ist, oder als ein Resultat davon, daß es, praktisch gesprochen, unmöglich sein kann, durch rein mor-phologische Untersuchungen sicher zwischen sehr unreifen leukotischen Zellen verschiedener Art zu unterscheiden, so daß die Fälle als Fehldiagnosen zu be-trachten wären, muß dahingestellt bleiben.

Wie erwähnt, zeigt auch diese Gruppe Übergangsformen zwischen Leukose und Geschwulstfällen (z. B. GITTINS und HAWKSLEY, CAMPBELL, HENDERSON und CROOM, MITCHELL, HAINING), die bis zu den Reticuloendotheliosarkomen ohne leukämische Blutveränderungen hinüberführen. In gleicher Weise, wie die lymphogene Leukose in nahe Beziehung zum Lymphosarkom gesetzt wird sowie die myelogene Leukose zum Chlorom und die Plasmazellenleukose zur Myelomatose, läßt sich vermutlich die Monocyt-leukose in ein Verhältnis zum Reticulosarkom bringen. Ein näheres Eingehen auf die Frage, wie diese Reticulo-sarkome gegenüber den zahlreichen verschiedenen reaktiven Hyperplasien im reticuloendothelialen Apparat (Entzündungen, Speicherungskrankheiten) ge-nauer abzugrenzen sind, würde hier zu weit führen (s. darüber z. B. ROBB-SMITH, OBERLING, HARBITZ).

Ebensowenig wie Grund vorhanden ist, eine scharfe Unterscheidung zwischen leukämischen und aleukämischen Leukosen aufrechtzuerhalten, welche Ab-grenzung, wie schon erwähnt, wegen des Vorkommens von Übergangsformen willkürlich sein würde, ebensowenig Grund besteht dafür, die frühere Ab-grenzung zwischen akuten und chronischen Leukosen aufrechtzuerhalten. Zwar gibt es klinisch sehr erhebliche Unterschiede zwischen diesen beiden Krank-heitsbildern; doch werden alle denkbaren Übergangsformen beobachtet, Fälle, die als „subakute“ oder „subchronische“ registriert worden sind. Es sind gleich-falls Fälle bekannt, die als „chronische“ Leukose beginnen, um dann in „akute“ überzugehen. Wo es sich um Natur und Systematik dieser Erkrankungen handelt, besteht kein Grund für eine solche Unterscheidung; ganz im Gegenteil müssen die akuten und die chronischen Leukosen als ganz gleichartige Leiden angesehen werden. Pathologisch-anatomisch gibt es keinen prinzipiellen Unter-schied. Wie weiter unten noch belegt werden wird, spricht jetzt eine überwiegende Wahrscheinlichkeit dafür, daß diese Krankheiten als Geschwulstleiden auf-gefaßt werden müssen, als Sarkomatosen im hämopoietischen Gewebe, und ganz wie bei anderen Sarkomen wird es sich so verhalten, daß, je jünger, je weniger differenziert die Zelle ist, welche die sarkomatöse Veränderung erlitten hat, um so mehr malign wird in der Regel der Tumor sein, und um so akuter wird der Fall meistens verlaufen.

So wird eine Myeloblastenleukose stets als eine klinisch akute Leukose auf-treten. Die pathologischen Zellen sind hier unreif, relativ undifferenziert, und der Verlauf wird akuter sein als bei einer Myelocyt-leukose, bei der die domi-nierende Zellform mehr differenziert ist. Bei „chronischen“ lymphogenen Leu-kosen ist die dominierende Zellform in der Regel ein recht kleiner, relativ reifer (doch pathologischer) Lymphocyt, welcher man niemals als dominierende Zell-form in einem akuten Falle sieht.

Vorkommen und Auftreten der Leukosen.

Es existiert keine Morbiditätsstatistik für die Leukosen und die damit verwandten, reinen Geschwulstbildungen. Die in der Literatur vorkommenden Angaben sind schwer oder unmöglich miteinander zu vereinigen, da einige Autoren unter „Leukämie“ nur Fälle mit Blutveränderungen und diffusen Organveränderungen verstehen, andere dagegen Lymphosarkome, Chlorome usw. miteinbeziehen. Die angegebenen Zahlen müssen daher mit Vorsicht betrachtet werden, es sind in der Regel Minimalzahlen.

Nach DUBLIN und LOTKA (zit. nach BETHELL u. a.) betragen die Leukosetodesfälle in dem Material der Metropolitan Life Insurance Company in den Jahren 1921—1935 0,21% (insgesamt 4333 Fälle) *sämtlicher Todesfälle*, d. h. 1,8 Fälle pro 100000 Einwohner. Diese Zahlen stimmen gut mit denen NIELSENS überein, der 1932 die jährliche Leukosesterblichkeit in Dänemark auf 1 pro 50000 Einwohner schätzt (und zwar auf Grund der Totenscheine aus den Jahren 1923—1932).

Von Krankenhausmaterial liegt eine Reihe von Berechnungen vor. Die Leukosen machen meistens von 0,5 bis zu 2% *sämtlicher Aufnahmen in größeren Krankenhäusern* aus (LEAVELL), doch sieht man größere Zahlen in Kinderkliniken. In größeren Krankenhäusern kommen *unter den Sektionen* 1—2% *Leukosefälle* vor.

Von verschiedener Seite ist darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Leukosemorbidity in den letzten Jahren im Steigen begriffen sei. STAGEL-SCHMIDT beobachtete ein erhebliches Ansteigen der Anzahl von Leukosen in der Tübinger Medizinischen Klinik während der Jahre 1920—1933. LEAVELL fand ebenfalls einen Anstieg der Leukosenzahl in 3 verschiedenen Krankenhäusern (Boston City Hosp., Massachusetts General Hosp., New York Hosp.), der von der Periode 1905—1914 bis zu derjenigen 1925—1934 etwa 100% betrug. Dieser Anstieg erinnert auffallend an den von zahlreichen Krebsformen beschriebenen, und er muß ebenso wie der letztere mit der größten Vorsicht beurteilt werden. Änderungen, die im Laufe der Jahre in der Alterszusammensetzung der Bevölkerung vor sich gehen, verbesserte Diagnostik, häufigerer Krankenhausaufenthalt und viele andere Verhältnisse bewirken, wie viele Autoren es für die übrigen malignen Tumoren angeführt haben und LEAVELL es für die Leukosen tut, daß die wahrgenommenen anscheinenden Anstiege in der Morbidity nicht reell zu sein brauchen, obwohl sich diese Möglichkeit wohl nicht gänzlich ausschließen läßt.

An großen Materialien haben viele verschiedene Autoren gefunden, daß etwa 60% der Patienten mit myelogenen Leukosen Männer sind und 40% Frauen, ohne daß man jedoch irgendeine Erklärung für diesen Unterschied hat (HOFFMAN und CRAVER, LEAVELL, MINOT, BUCKMAN und ISAACS, ROSENTHAL und HARRIS, STAGEL-SCHMIDT). Bei den lymphogenen Leukosen ist das Überwiegen der Männer noch größer, 72—75% (LEAVELL, MINOT und ISAACS, WARD).

Für die übrigen Leukoseformen hat man keine sicheren Aufschlüsse, wenn man von der Myelomatose absieht, die in 70—80% der Fälle bei Männern wahrgenommen wird. Auch das Chlorom soll weit häufiger bei Männern als bei Frauen sein.

Es lassen sich nur schwer sichere Aufschlüsse darüber verschaffen, wie häufig die Leukosen mit raschem Verlauf („akute Leukosen“) im Vergleich

zu den „chronischen“ Leukosen sind. Die Grenze zwischen diesen zwei Typen ist, wie bereits hervorgehoben, ganz unscharf; in der Regel wird sie bei einer Krankheitsdauer von etwa 3 Monaten angesetzt.

STAGELSCHEMIDT fand, daß 14% der Leukosefälle „akut“ verliefen, GRAM und NIELSEN fanden 16%, heben jedoch hervor, daß diese Zahl ohne Zweifel zu niedrig ist. In anderen Materialien sind dann auch weit mehr rasch verlaufende Leukosefälle gefunden worden, so sah KRUMBHAAR 34% und ROSENTHAL und HARRIS von 455 Fällen 38% in weniger als 3 Monaten ad exitum kommen. Diese Zahlen gelten für myelogene und für lymphogene Leukosen. Für die übrigen Formen liegt kein genügend großes Material vor, doch mag hervorgehoben werden, daß die Mehrzahl der Monocytleukosen sich klinisch als „akute Leukose“ mit Stomatitis, Angina, Fieber, hämorrhagischer Diathese usw. erweisen (OSGOOD).

Es ist schon erwähnt worden, daß die Häufigkeit der verschiedenen Formen untereinander nach ROSENTHAL und HARRIS die folgende ist: 66,7% myelogene, 27,6% lymphogene und 1,9% monocytäre. Ähnliche Verhältnisse fanden KRUMBHAAR und OSGOOD, die 62% myelogene, 33% lymphogene und 5% monocytäre angeben. ROSENTHAL und HARRIS und auch OSGOOD betonen, wie eigenartig es sei, daß das gegenseitige Zahlenverhältnis zwischen diesen 3 Leukoseformen ungefähr dem gegenseitigen Verhältnis dieser Zellen im Blute entspricht.

Es sei jedoch zu diesen Zahlen bemerkt, daß sie nur für Fälle mit leukämischen Blutveränderungen gelten. Rechnet man die Geschwulstfälle in den Gruppen mit, so wird die Gruppe der lymphogenen Leiden die größte werden, da die Lymphosarkome weit häufiger sind als die leukämischen, lymphogenen Leukosen.

Das Auftreten der verschiedenen Leukoseformen *in verschiedenen Altersklassen* ist bis zu einem gewissen Grade charakteristisch dafür, um welche Leukosegruppe (myelogene — lymphogene usw.) es sich handelt sowie um welche Äußerungsform (leukämische — subleukämische — lokalisierte Tumorbildung).

An größeren Materialien ist gezeigt worden, daß die relativ langsam verlaufenden, myelogenen Leukosen am häufigsten in dem 35.—45. Lebensjahre vorkommen, die „chronischen“, lymphogenen dagegen später angetroffen werden mit einem Höhepunkte zwischen 45—55 (LEAVELL, MINOT, BUCKMAN und ISAACS, HOFFMAN und CRAVER, ROSENTHAL und HARRIS). Nach MIDDLETON ist die lymphogene, chronische Leukose am häufigsten bei Patienten über 51 Jahre, während man die Lymphosarkome bei jüngeren, meistens zwischen 22—55 Jahren, sieht. Die Häufigkeit der myelogenen, chronischen Form steigt nach HOFFMAN und CRAVER vom 10. bis zum 30. Lebensjahr, wonach sie konstant bleibt.

Im ganzen genommen finden sich die rasch verlaufenden Formen relativ am häufigsten bei Kindern und jungen Menschen, während die chronischen Formen am häufigsten bei älteren und sehr selten bei Kindern sind (DE BRUIN, WILLI, HOFFMAN und CRAVER). ENGELBRETH-HOLM sammelte 95 Leukosefälle, die in weniger als 6 Monaten verliefen. Von diesen waren 26 jünger als 14 Jahre. Diese 95 Fälle zeigten, daß die akute Form im Kindesalter und während der Jugend am häufigsten ist und danach relativ selten im Erwachsenenalter, um schließlich wieder nach dem 50. Jahre einen Höhepunkt zu erreichen.

Mehrere Autoren, wie z. B. MINOT und ISAACS, LEAVELL, haben angeführt, daß die Krankheitsdauer (bei der lymphogenen Leukose) bis zu einem gewissen Grade stieg, wenn das Alter des Patienten bei Beginn der Erkrankung hoch war.

Von großem Interesse ist die Frage, ob diese verschiedenen, statistisch klinischen Angaben sich in der Weise verdolmetschen lassen, daß der Krankheitsverlauf der Leukosen (wie der anderer Sarkome) oft bei jungen Individuen schneller ist als bei älteren, was so zu verstehen wäre, daß die gleichen, noch unbekanntenen Einwirkungen, die das Entstehen von Leukose zur Folge haben, bei einem alten Individuum meistens eine „chronische“ Leukose verursachen werden, bei einem jungen dagegen eine „akute“. Im Zusammenhange hiermit ist es von Interesse, daß Fälle mit Tumorbildung, Lymphosarkom, Chlorom, durchgängig bei jüngeren Individuen angetroffen werden als die chronischen Leukosen.

Die Durchschnittsdauer der chronischen, myelogenen Leukosen beträgt etwa 3 Jahre (MINOT, BUCKMAN und ISAACS, LEAVELL) mit einer Variation von 6 Monaten bis zu 16 Jahren. Die Grenze von 6 Monaten, die zu der Gruppe der akuten Leukosen hinüberführt, ist, wie schon mehrmals betont, ganz willkürlich. Etwa 10% der Patienten starben in dem ersten Jahre (im 6.—12. Monat), 40% im 2., 3. und 4. Jahre, und nur 10% leben länger als 5 Jahre. Setzt man die unterste Grenze für „chronische“ Leukose niedriger als 6 Monate, so erhält man einen entsprechend höheren Sterblichkeitsprozentsatz in dem ersten Jahre. So fanden ROSENTHAL und HARRIS, daß 35% von 155 Fällen zwischen dem 4. und 12. Monat starben. Bei der lymphogenen Leukose sind die Zahlen, praktisch gesprochen, dieselben; vielleicht ist die Lebenszeit etwas länger, wohl dem Umstande entsprechend, daß das Alter beim Beginn der Erkrankung durchschnittlich etwas höher für die lymphogenen Leukosen ist als für die myelogenen.

Die Leukosen bei Kindern zeigen außer den schon erwähnten noch eine Anzahl weitere Charakteristica. Die Krankheit kann in allen Altersstufen von der Geburt an beobachtet werden (WILLI).

Die Häufigkeit scheint von der gleichen Größenordnung wie bei Erwachsenen zu sein. WILLI beobachtete 50 Fälle unter etwa 40000 Krankenhausaufnahmen, d. h. etwa 1%, die gleiche Zahl, wie LEAVELL sie unter Erwachsenen fand. Es sei jedoch bemerkt, daß diese Zahlen kein korrekter Ausdruck des wirklichen Vorkommens der Krankheit zu sein brauchen. Knaben werden häufiger als Mädchen angegriffen, ungefähr 64% gegenüber 36%, also etwa die gleichen Zahlen wie bei Erwachsenen. Das etwas stärkere Überwiegen der männlichen Patienten bei Kindern hängt vielleicht damit zusammen, daß die lymphogenen Leukosen bei Kindern relativ viel häufiger sind als bei Erwachsenen, und, wie erwähnt, sind 72—75% der Patienten mit lymphogener Leukose Männer.

Während die verschiedenen Leukoseformen bei Erwachsenen sich mit etwa 65% auf myelogene und mit 30% auf lymphogene Leukosen verteilen, findet sich bei Kindern (unter 144 Fällen) ein ganz anderes Verhältnis vor, da die lymphogenen Leukosen weitaus den Hauptteil, etwa 82% ausmachen (WILLI).

Für den Verlauf der Kinderleukosen gilt nach WILLI, daß eine Scheidung zwischen akuten und chronischen Formen ganz unzweckmäßig ist. *Bei weitem die meisten Fälle verliefen rasch*; so fand WILLI in der Literatur insgesamt nur 13 Leukosefälle, in denen die Krankheit länger als 1 Jahr dauerte.

In einem anderen, klinisch sehr wichtigen Punkte weicht das Krankheitsbild der Kinderleukosen recht beträchtlich von dem Verhalten bei Erwachsenen ab. Während Fälle ganz ohne oder nur mit geringen ausgesprochenen Blutveränderungen („aleukämische Fälle“), wie erwähnt, bei Erwachsenen relativ selten sind, kommen sie weit häufiger bei Kindern vor. Von WILLIS 50 Fällen verliefen 11 „ganz aleukämisch“.

Da zu gleicher Zeit, wie überhaupt bei den akut verlaufenden Fällen, die Anämie oft in den Vordergrund tritt, ist es nicht verwunderlich, daß Leukose bei Kindern oft falsch gedeutet wird, und zwar wohl in der Regel als „atypische, aplastische“ Anämie.

Kinderleukosen weichen also von denen Erwachsener in mehreren Punkten ab; sie verlaufen meist akut, sie sind öfters aleukämisch und in der Mehrzahl der Fälle lymphogen. Innerhalb der ersten 16 Lebensjahre sind die myelogenen Leukosen häufiger in den ersten 2 Jahren und kommen danach gleichmäßig verteilt vor, vielleicht mit einer gewissen Abnahme vom 13. Jahre an. Die lymphogenen Leukosen sind am häufigsten im 3. und 4. Lebensjahr, wonach ihr Vorkommen bis zum 16. Jahr stark abnimmt.

Natur der Leukosen.

Wie oben schon erwähnt, ist die verbreitetste Auffassung von der Natur dieser Leiden jetzt die, daß es sich um geschwulstartige Proliferationen in den blutbildenden Geweben handelt. Doch ist diese Auffassung nicht unwidersprochen geblieben. Es sei zugegeben, daß sich Unterschiede zwischen Leukosen und anderen Geschwulstformen hervorheben lassen, doch ist es fraglich, ob man berechtigt ist, hierin einen Wesensunterschied zwischen einer Leukose und z. B. einem Spindelzellensarkom zu erblicken. Die Frage muß unter dem Gesichtspunkte des sehr beträchtlichen Unterschiedes gesehen werden, den es normalerweise zwischen den blutbildenden Geweben mit den Blutzellen einerseits und anderen Geweben im Organismus andererseits gibt. Die blutbildenden Gewebe nehmen eine Sonderstellung unter den Organen des Körpers ein, da sie ein „Organ“ von der Größe der Leber darstellen (WOLFF), das durch das ganze Skeletsystem verstreut liegt, ein Organsystem, das auf zahlreiche Einwirkungen in systematisierter Form reagiert. Allein schon die prinzipielle Sonderstellung, die die von diesem Organ ausgehenden Blutzellen unter den Zellen des Organismus einnehmen, wird möglicherweise bedingen, daß die daselbe betreffenden Krankheitsprozesse unter Bildern auftreten, die von den bei der Entwicklung analoger Prozesse in anderen Organen entstehenden Bildern abweichen.

Als ein Haupteinwand gegen die Auffassung der Leukosen als Geschwülste sind gerade die systematisierten Krankheitsprozesse angeführt worden, als im Gegensatz zu den mehr circumscribten Knoten bei anderen Geschwulstformen stehend. Indessen erscheint diese Scheidelinie ganz unscharf. Zwar ist die typische Leukose eine universell verbreitete, pathologische Veränderung des ganzen Systems, aber es kommen auch nicht wenige Fälle vor, wo die Krankheitsprozesse weit mehr begrenzt sind. Es ist z. B. an Formen lymphogener Leukose zu denken, wo sich nur Veränderungen in einer einzigen Lymphdrüsen-gruppe oder nur im Knochenmark vorfinden [STORTI (1), ZANATY]. Solche

Fälle bilden einen gleitenden Übergang, bei dem kein Glied fehlt, zu multiplen Tumorbildungen im System und hierdurch zu lokalisierten Geschwulstbildungen. Die Tatsache, daß die Mehrzahl der Fälle systematisiert ist mit weit verbreiteten Veränderungen, und daß nur eine Minderzahl von den lokalisierten Geschwulstfällen repräsentiert wird, läßt es nicht unberechtigt erscheinen, wenn man einen Vergleich mit Geschwülsten in anderen Organen zieht, wo die isolierte Geschwulstbildung die Regel darstellt und die mehr systematisch verbreiteten die Ausnahmen. Hier kann man z. B. an Geschwülste von mesenchymalem Ursprung denken, wie Endotheliome mit Übergangsformen zu ausgebreiteten Endotheliosen, Reticelzellsarkome mit Übergängen zu malignen Reticuloendotheliosen. Schließlich kommen auch multiple Geschwülste anderer Art vor, z. B. Neurofibromatose, multiple primäre Lungencarcinome, doppelseitige Nebennierengeschwülste, multiple Dünndarmcarcinome. Betrachtet man das Auftreten und Vorkommen der Krankheitsprozesse im Organismus, so findet man keinen Beweis dafür, daß die Leukosen keine echten Geschwulstbildungen sein könnten, namentlich wenn man die schon hervorgehobene Sonderstellung der blutbildenden Gewebe in Betracht zieht.

Ein anderer von den Gegnern der Geschwulsttheorie hervorgehobener Punkt ist, daß leukotische Prozesse nicht metastasieren. Aber wenn man daran denkt, auf welche Weise im allgemeinen eine Metastase entsteht: dadurch daß eine einzelne oder eine Gruppe von Zellen, die normalerweise im Kreislauf nicht vorkommen, durch Vermittlung desselben zu der einen oder anderen Stelle im Organismus transportiert werden und hier den Ausgangspunkt neuer Geschwulstbildungen abgeben, so wird man einsehen, daß die leukotischen Prozesse, selbst wenn sie als Geschwulstbildungen angesehen werden, überhaupt kaum in gleicher Weise wie die Geschwülste in anderen Geweben Metastasen zu bilden vermögen, da die Zellen, die sich hier in Proliferation befinden, nicht die Fähigkeit zur Bildung zusammenhängender Gewebe zeigen und eine sozusagen selbstverständliche Fähigkeit haben, alle Abschnitte des Gefäßsystems im Organismus zu passieren.

Auch das Fehlen der Metastasenbildung läßt sich also möglicherweise durch die Sonderstellung erklären, die die Blutzellen gegenüber den Zellen anderer Gewebe einnehmen.

Die Anhänger der Geschwulsttheorie haben in verschiedener Weise versucht, Anhaltspunkte für die Richtigkeit ihrer Auffassung zu schaffen. Zahlreiche Versuche sind vorgenommen worden, um ebensolche Veränderungen *im Stoffwechsel der leukotischen Zellen* nachzuweisen, wie sie WARBURG und seine Schüler für Geschwulstzellen in anderen Geweben gefunden haben.

DALAND und ISAACS fanden, daß weiße, von Leukose stammende Blutkörperchen sich wie Geschwulstzellen verhielten und nicht (wie es normal ist) wie embryonale Zellen. PECHTEL sah keine derartigen Veränderungen bei Lymphocyten, die von 4 Fällen lymphogener Leukose stammten. Die etwas unklaren Verhältnisse werden durch GLOVER, DALAND und SCHMITZ' Arbeit beleuchtet: Diese Autoren kommen zu dem Schluß, daß normale Menschenleukocyten und reife Leukocyten von myelogenen Leukosen wie Geschwulstgewebe respirieren, der Respirationstyp unreifer Lymphocyten dagegen embryonal sei. Diese Auffassung steht jedoch im Gegensatz zu derjenigen FUJITAS. BOSSE fand eine stärkere Glykolyse in Versuchen, die mit Zellen von myelogener Leukose

vorgenommen wurden, als in solchen mit Zellen von lymphogener Leukose. Die Verhältnisse bei myelogener Leukose entsprachen denen beim Geschwulstgewebe und die bei lymphogener Leukose denen bei embryonalem Gewebe. In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß OSZAKI und KURZWEIL im Blute von Leukämikern eine vermehrte Alkalose fanden, was den Verhältnissen im Blute von Patienten mit bösartigen Geschwülsten entspricht.

Obschon also eine Reihe Wahrnehmungen vorliegen, die sehr gut als Beweis für die Geschwulsttheorie genommen werden können, kann man nicht sagen, daß man auf diesem Wege einen sicheren Anhalt für oder gegen die Geschwulsttheorie gewonnen hat; das ist im übrigen auch nicht verwunderlich, da die blutbildenden Gewebe bereits unter normalen Verhältnissen gerade auf diesen Gebieten von anderen Geweben abweichen. Schon WARBURG und seine Schüler zeigten, daß sich normales Markgewebe in bezug auf Atmung, aerobe und anaerobe Glykolyse annähernd wie embryonales Gewebe verhält (FUJITA).

Während die meisten normalen Zellen eines erwachsenen Organismus, wenn sie nach WARBURGs Methode untersucht werden, unter aeroben Verhältnissen eine gewisse Sauerstoffmenge pro Zeiteinheit verbrauchen, entwickeln sie keine freie Milchsäure, d. h. sie haben keine „aerobe Glykolyse“. Wird indessen ihre Respiration gehemmt, so kann das Resultat unter anderem eine aerobe Glykolyse werden. Unter anaeroben Verhältnissen, z. B. in Stickstoffatmosphäre, werden solche Zellen Milchsäure entwickeln; es ist eine „anaerobe Glykolyse“ vor sich gegangen.

Zellen von malignen Tumoren weichen von normalen Zellen unter anderem dadurch ab, daß sie auch unter aeroben Verhältnissen Glykolyse mit Entwicklung von Milchsäure hervorrufen können. Gleichzeitig ist ihr Sauerstoffverbrauch geringer und die anaerobe Glykolyse größer. Embryonales Gewebe und Knochenmarkgewebe weichen nun von anderem Nichtgeschwulstgewebe darin ab, daß sie eine ebenso starke, anaerobe Glykolyse wie das Geschwulstgewebe haben, aber keine aerobe Glykolyse.

Es geht nun aus FUJITAS Untersuchungen hervor, daß die geringste Schädigung z. B. des Markgewebes mit sich führen dürfte, daß das Gewebe in den betreffenden Punkten „Geschwulstcharakteristika“ erhält, nämlich herabgesetzte Atmung und (hieraus folgend) aerobe Glykolyse. Untersuchung der Markzellen in RINGERS Flüssigkeit an Stelle von Serum ist z. B. ausreichend, um solche Veränderungen hervorzurufen. Aus diesen Verhältnissen ergibt sich, daß Versuche, geschwulsttypische Respirationsverhältnisse für leukotisches Gewebe nachzuweisen, auf beträchtliche technische Schwierigkeiten stoßen, weswegen die Ergebnisse mit größter Vorsicht beurteilt werden müssen.

Die Frage wird weiter dadurch kompliziert, daß sich Verschiedenheiten z. B. im Stoffwechselverhalten des lymphatischen Gewebes in den verschiedenen Altersklassen nachweisen lassen [Versuche an Mäusen von VICTOR und POTTER (1, 2, 3), VICTOR und WINTERSTEINER]. Die gleichen Autoren haben übrigens gefunden, daß das lymphatische Gewebe von Mäusen mit lymphogener Leukose eine Stoffwechselveränderung zum Tumortypus hin zeigte.

Auch mit Hilfe rein *morphologischer Untersuchungen* mit Messungen der Zellgröße, Kerngröße, Kernkörperchengröße hat man versucht, die Frage zu entscheiden, ob die Leukosen als Geschwülste zu betrachten sind oder nicht. Es ist bekannt, daß man in den Zellen maligner Geschwülste gewisse Eigentümlichkeiten antreffen kann, insbesondere eine Vergrößerung der Zelle und

speziell des Kerns und Nucleolus (von der neueren Literatur z. B. EHRICH, CARPENTER und MACCARTY) sowie eine Verschiebung des Verhältnisses Kern/Protoplasma und Kernkörperchen/Kern. Ebenso werden bei malignen Geschwülsten häufig Mitoseabnormitäten beobachtet.

Bei den Leukosen haben unter anderem FIESCHI und STORTI, HEIBERG, PETRI (1) und ZADEK diese Verhältnisse untersucht. HEIBERG (2) fand, daß die Myeloblasten bei myelogener Leukose größer sind als normale Myeloblasten (die Myelocyten dagegen sind in dieser Beziehung unverändert), während die Lymphocyten (1) bei lymphogener Leukose größer als normale Lymphocyten sind, aber kleiner als normale Lymphoblasten.

ANDRES und SHIWAGO fanden bei Untersuchung von Gewebe von myelogenen Leukosen ähnliche Mitoseabnormitäten, wie sie von malignen Geschwülsten beschrieben werden („non disjunction“, „Verirrung“ der Chromosome, asymmetrische und multipolare Mitosen). ZADEK hebt für die multiplen Myelome hervor, daß hier der Nucleolus sehr beträchtlich vergrößert ist, so daß das Verhältnis Nucleolus/Nucleus das Doppelte oder mehr von dem ist, welches man in normalen Zellen findet, ganz wie man es auch bei anderen bösartigen Geschwülsten sehen kann.

Schließlich kann in diesem Zusammenhange auf jenes Verhalten hingewiesen werden, daß bei den Leukosen ganz an die bei bösartigen Geschwülsten gewonnenen Beobachtungen anklingt: die Vermehrung der Mitosen und die langsame oder fehlende Differenzierung der Zellen, welche oft kolossale Anhäufungen unreifer Zellen in Blut und Gewebe zur Folge hat; diese Prozesse führen bei Geschwülsten, die von Zellen ausgehen, deren Natur die Bildung zusammenhängender Gewebe ist, zu typischen knotenförmigen Geschwulstbildungen.

Obschon Verhältnisse wie die oben genannten sehr gut für die Auffassung der Leukosen als Geschwülste angeführt werden können, darf ihre Bedeutung doch nicht überschätzt werden. Die erwähnten morphologischen Zellanomalien, die bei malignen Geschwülsten wohl relativ häufig sind, können in keiner Weise als pathognomonisch für Malignität angesehen werden, ebenso wie man unzweifelhaft maligne Geschwülste kennt, bei denen sich keine solche Veränderungen nachweisen lassen (z. B. gewisse Thyreoideacarcinome, Prostatacarcinome, Chondrosarkome). Dagegen darf man mit Recht aus den referierten Untersuchungen den Schluß ziehen, daß es sich bei den Leukosen um eine Proliferation pathologischer Zellformen handelt, und daß die Morphologie der Zellen sich oft mit der Annahme vereinen läßt, daß Geschwulstbildungen vorliegen.

Indessen ist erst durch die Tierversuche der letzten Jahre die Geschwulstnatur der Leukosen außerordentlich wahrscheinlich geworden, nach Ansicht vieler sogar bewiesen. Es wurde bereits erwähnt, daß in Mäusestämmen, in denen zahlreiche Leukosefälle spontan auftreten, alle erdenklichen Übergänge zwischen typischen Leukosen und typischen lokalisierten Geschwülsten wahrgenommen werden, wobei die letzteren aus den gleichen Zellen, wie sie die Leukose prägen, aufgebaut sind; es steht daher außer jedem Zweifel, daß jedenfalls bei Mäusen die Rede von ganz gleichartigen Krankheitsprozessen ist.

Weiterhin hat man bei Hühnern Leukosen, vorwiegend Stammzellenleukosen („Erythroblastosen“) und myelogene Leukosen, beobachtet, die sich mit zellfreien Filtraten aus den Organen (oder dem Blute) kranker Tiere auf gesunde Tiere übertragen lassen, und die sich in einer Reihe von Fällen als so nahe

verwandt mit Sarkomen in anderen Geweben erwiesen haben, daß es auch für diese Tiere gar keinen Zweifel an der Geschwulstnatur der Leukosen gibt. FURTH, STUBBS und FURTH, ROTHE MEYER und ENGELBRETH-HOLM, OBERLING und GUÉRIN (2) haben unabhängig voneinander über solche Leukosestämme bei Hühnern berichtet, wo ein und dasselbe filtrable Agens sowohl Leukose als auch Sarkom erzeugen kann.

In ROTHE MEYER und ENGERBRETH-HOLM's Stamm verhielt es sich so, daß intravenöse Einführung des Agens in gesunde Tiere meistens eine Leukoseentwicklung zur Folge hatte, während subcutane oder intramuskuläre Applikation desselben Agens häufiger Fibrosarkome hervorrief. Durch Versuche verschiedener Art erwies es sich, daß es sich nicht um ein Gemisch aus zwei verschiedenen Agentien handelte, sondern daß die Leukosen und die Sarkome als von dem Agens erzeugte Geschwülste im hämopoietischen System bzw. im Bindegewebe zu betrachten waren.

In noch einer weiteren Weise haben die experimentellen Leukoseuntersuchungen die Geschwulsttheorie gestützt. 1931 berichteten THOMSEN und ENGELBRETH-HOLM über Versuche, in denen es ihnen gelungen war, durch Einwirkung mit carcinogenem Teer auf das Knochenmark von Hühnern bei diesen Tieren Veränderungen hervorzurufen, die ganz den bei spontanen Leukosen gefundenen entsprachen. Inzwischen sind diese Versuche an vielen Orten wiederholt und bestätigt sowie erweitert worden (BURROWS und COOK, FURTH und FURTH (2), JÁRMAI (3), MCINTOSH und HADDOW, BERNARD, STORTI (2), GENNARO und GRAZIA). Teils mit Teer und teils mit carcinogenen Kohlenwasserstoffen erzeugte man sowohl bei Hühnern als auch bei Säugetieren (Mäusen und Ratten) Veränderungen, die als leukotische gedeutet wurden. In MCINTOSH und HADDOW's Versuchen gelang es sogar, die auf diese Weise hervorgerufenen Leukosen in gleicher Weise wie die spontan entstandenen Fälle auf gesunde Tiere weiterzuführen.

In diesem Zusammenhange sei weiterhin angeführt, daß sich erwiesen hat, daß Röntgenbestrahlung Entstehung von Leukose zur Folge hat, analog zu der Entwicklung von Röntgenkrebs. KREBS, RASK-NIELSEN und WAGNER sowie FURTH und FURTH (1) zeigten, daß die Leukosemorbidität unter Mäusen nach kräftiger universeller Röntgenbestrahlung sehr erheblich steigt. So ergab sich in FURTH und FURTH's Versuchen, daß Bestrahlung von 775 Mäusen eine Steigerung der Zahl der myelogenen Leukosen auf das Achtfache und der Lymphosarkome auf das Siebenfache (sowie der Ovarientumoren auf das Fünfzehnfache) der unter 1290 Kontrolltieren beobachteten Fälle mit sich führte.

Ebenfalls als eine Folge längerer Einwirkung kleiner Röntgenstrahlen- (oder Radium-) Dosen hat man eine Reihe Leukosefälle aufgefaßt, die bei Ärzten, Krankenschwestern und Physikern, welche in ihrem Beruf einer solchen Bestrahlung ausgesetzt waren, wahrgenommen wurden. 1932 stellte NIELSEN 16 Fälle zusammen und wies darauf hin, daß diese Zahl wahrscheinlich größer als diejenige war, welche man ohne Bestrahlung hätte erwarten können. Seitdem sind noch mehr Fälle veröffentlicht worden (EMILE-WEIL, MAINGOT, GIRARD und BOUSSER, LAUBRY und MARCHAL sowie WEITZ), und der Verfasser hat selbst einen Fall beobachtet, so daß man jetzt mindestens 20 Fälle kennt, abgesehen von mehreren, die als aplastische Anämien rubriziert wurden, von denen aber einige möglicherweise in Wahrheit als Leukosen aufgefaßt werden müssen.

Alles in allem genommen, muß man es für entschieden ansehen, daß die Leukosen als Geschwülste zu betrachten sind, und daß die Erklärung der besonderen Züge, die die Leukosen gegenüber anderen Geschwülsten zeigen, in den Eigentümlichkeiten zu suchen ist, welche die blutbildenden Gewebe im Vergleich zu den anderen Geweben aufweisen. Eine andere Frage ist es dann, ob die leukotische Geschwulstbildung wirklich als eine echte maligne Geschwulst aufgefaßt werden soll, oder ob sie mit gutartigen Geschwülsten in anderen Geweben analogisiert werden soll, wobei die unzweifelhafte klinische Malignität der Leukosen dann in anderer Weise zu erklären wäre, z. B. durch die Annahme, daß eine systematisierte, gutartige Geschwulstbildung in so wichtigen Systemen wie den blutbildenden aus ganz anderen Gründen verhängnisvoll wird. Zum Beispiel ist, wie oben erwähnt, oft der Unterschied hervorgehoben worden, der zwischen lymphogenen Leukosen und Lymphosarkomen bestehen sollte, indem die ersteren als „lymphatische Hyperplasien“ nichtmaligner Lymphocyten dargestellt worden sind, während die Lymphosarkome im Gegensatz hierzu als echte, von den gleichen Zellen ausgegangene Geschwülste aufgefaßt wurden.

Von klinischer Seite ist mehrfach betont worden, daß das Krankheitsbild bei akuten Formen von Leukose in sehr hohem Grade an einen septischen Zustand denken läßt, und daß die Leukosen, auf alle Fälle die sehr schnell verlaufenden, vermutlich das Resultat einer Infektion sind. Über diese Frage, die ja von großer Bedeutung ist, sind in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen vorgenommen worden, und eine unabsehbare Literatur ist über das Thema erschienen [z. B. CURSHMANN (2), DELANEY (2), EWING, HARANGHY, HENNING, HÜLSE, KUGELMAIER, ISRAËLS (2), LEITNER, OESTREICH, SALA und STEIN, SCHMENGLER, SELLER]. Ohne Zweifel vermag der Organismus bei verschiedenen Zuständen und besonders bei septischen Infektionen mit Blutbildern zu reagieren, die im hohen Grade an die bei echten Leukosen beobachteten erinnern können. Nun muß erstens unterstrichen werden, daß die Diagnose Leukose nicht in allen Fällen allein durch Untersuchung des peripheren Blutes gestellt werden kann. Die Blutveränderungen sind, wenn man es überspitzt ausdrücken will, nur ein Symptom bei der Leukose, ein Symptom, das sehr gut fehlen und, wenn es sich vorfindet, kaum pathognomisch genannt werden kann. Das Wesentlichste bei den Leukosen sind die Knochenmarksveränderungen oder Veränderungen in Leber und Milz, Lymphdrüsen und anderen Organen. In einer großen Zahl der Fälle, die als akute Leukosen auf septischer Grundlage veröffentlicht worden sind, hat es sich bei der Sektion erwiesen, daß sich im Knochenmark nur (nichtleukotische) Veränderungen vorfanden, die den starken Blutveränderungen entsprachen, wie man stets Veränderungen im Knochenmark finden wird, wenn der Organismus auf die eine oder die andere Einwirkung mit einem starken Ausschlag im Blutbild reagiert hat; eine Untersuchung der übrigen Organe zeigte dagegen keine leukotischen Veränderungen. Als Illustration dafür, daß das periphere Blutbild nur von untergeordneter Bedeutung ist, mag bloß erwähnt werden, daß man bei Tieren durch die Injektion der verschiedenartigsten Stoffe heftige Reaktionen hervorrufen konnte, wobei bald die eine, bald die andere Zellform in kolossalen Mengen auftrat, ohne daß es sich hier um anderes als unspezifische Veränderungen gehandelt hat [EISLER, FELDMAN, KASARINOFF, MURRAY und SWANN, WISEMAN (1), UHER]; dieses Verhalten muß man, wie von UHER betont wurde, mit in Betracht

ziehen, wenn man die Befunde bei experimentell erzeugten Leukosen oder leukoseähnlichen Zuständen zu beurteilen hat.

Ein anderer Umstand, der hier mit in Betracht gezogen werden muß, ist der, daß es ohne Zweifel in Fällen von echter Leukose mit schnellem Verlauf sehr häufig zu einer komplizierenden, sekundären, septischen Infektion kommt, eine Möglichkeit, die oft eintreten wird, wenn das Knochenmark und damit der ganze leukocytäre Apparat außerstande ist, in normaler Weise zu fungieren, sei es infolge einer Leukose oder infolge z. B. einer Agranulocytose. Ein positiver Ausfall der Züchtung von Bakterien aus dem Blute beweist nicht das geringste in bezug auf eine infektiöse Natur der Leukosen.

Klinik.

Während durch die Untersuchungen der letzten Jahre festgestellt worden ist, daß leukämoide Reaktionen bei verschiedenen, besonders bei infektiösen Zuständen keineswegs selten sind, daß also nicht jeder Fall, wo im Blute eine große Anzahl weißer Blutkörperchen auftreten, eine Leukose ist, ergibt sich nun die Frage, ob wir Hilfsmittel erhalten haben, um die eigentlichen Leukosen mit größerer Sicherheit diagnostisch von diesen leukämoiden Reaktionen unterscheiden zu können.

Das ist bis zu einem gewissen Grade der Fall gewesen. Wie schon erwähnt, ist nachgewiesen worden, daß die bei Leukosen auftretenden Zellen als pathologische Zellen aufzufassen sind, die in der einen oder anderen Weise von den normalen Zellen abweichen, und zwar nicht allein dadurch, daß sie unreif sind, da sie ja auch von den normalen, im Mark vorkommenden, unreifen Elementen abweichen. Das gilt jedoch hauptsächlich von den lymphogenen Formen, bei denen die für die Leukose typische Zelle weder ein normaler Lymphocyt noch ein normaler Lymphoblast ist, sondern eine Zelle, die ihrer Größe nach zwischen diesen beiden steht, und die in ihrer Kernstruktur oft solche Charakteristika zeigt, daß sie den routinierten Beobachter in den meisten Fällen an Leukose denken lassen; in gleicher Weise wird eine heftige Lymphocytose, bei der alle Zellen typische, kleine Lymphocyten sind, stark für eine lymphatische Reaktion nichtleukotischer Natur sprechen. Bei den myelogenen Formen hat man dort, wo es sich um Myeloblastleukosen handelt, auch solche Anhaltspunkte, da die bei der Leukose auftretenden Myeloblasten öfters von den normalerweise im Mark vorkommenden abweichen, wohingegen die Myelocyten sich nicht von den normal vorkommenden unterscheiden lassen. Von großer diagnostischer Bedeutung ist selbst für den weniger routinierten Hämatologen die in den letzten Jahren in der ganzen Welt mehr und mehr angewandte *Sternalpunktion*, welche in zahlreichen Fällen gerade in der Frage: Leukose oder unspezifische Reaktion, eine klare Antwort zu geben vermag.

Diese Untersuchung, die außerordentlich leicht auszuführen ist und für die Patienten keine wesentlich größere Belästigung bedeutet als eine Venenpunktion, hat ein weit mehr rationelles Studium der Blutkrankheiten überhaupt möglich gemacht, als früher angängig war. Für Differentialdiagnosen zwischen unklaren, leukotischen Zuständen und anderen Krankheiten ist diese Untersuchung von größtem Wert. So wird man zahlreiche Fälle von aleukämischen Leukosen durch Sternalpunktion enthüllen können, Fälle, die früher oft unter falschen Diagnosen gingen. Als Beispiel läßt sich fernerhin die Differentialdiagnose zwischen

infektiöser Mononukleose und lymphatischer Leukose anführen. Bei dem ersteren Leiden trifft man im Mark normale Verhältnisse an, bei lymphatischen Leukosen dagegen, sowohl bei aleukämischen als auch bei leukämischen, findet man eine Vermehrung der Zellenzahl vor mit 60—90% atypischen Lymphocyten oder mehr, während dort normalerweise nicht mehr als 10 oder 20% Lymphocyten beobachtet werden. Die Sternalpunktion wird in einigen Fällen von aleukämischer Leukose und in noch mehr Fällen von Myelomatose der leichteste, sicherste, ja mitunter wohl der einzige Weg sein, auf dem man zu einer sicheren Diagnose kommen kann.

Ebenso ist die Sternalpunktion von der größten diagnostischen Bedeutung bei aleukämischen Leukosefällen, welche Fälle sicherlich nicht selten als atypische, aplastische, eventuell leukopenische Anämien diagnostiziert worden sind, ein Krankheitsbild, das bei Kindern nicht ungewöhnlich ist und auch bei Erwachsenen angetroffen werden kann. Es fragt sich, ob nicht diese Untersuchungsmethode mit sich bringen wird, daß man ein häufigeres Vorkommen der aleukämischen Leukosen konstatiert, als bisher angenommen wurde.

Für die Diagnose der Myelomatose spielt, wie mehrmals erwähnt, die Sternalpunktion die größte Rolle. Gewisse andere Züge sind indessen so charakteristisch bei dieser Form, daß sie Erwähnung verdienen. Die in den meisten Fällen eintretende Vermehrung der Plasmaglobuline kommt bei den routinemäßigen Blutuntersuchungen oft in typischer Weise zum Ausdruck, in erster Linie durch eine sehr beträchtliche Beschleunigung der Blutsenkungsreaktion, welche oft über 100 mm in einer Stunde beträgt. Ebenso vermag die Globulinvermehrung eine spontane Agglutination der Erythrocyten zu bedingen, wie sich deutlich bei der Zählung derselben zeigen kann. Schließlich bedingt sie auch den positiven Ausfall einer Reihe von „Labilitätsreaktionen“, wie Formolgelreaktion, Takatareaktion u. a. (s. BING); ebenso kann auch Selbsthemmung bei Ausführung der Wa.R. beobachtet werden. Jedes dieser Symptome muß dort, wo dieselben nicht zwanglos in anderer Weise zu erklären sind, den Gedanken an eine Myelomatose als Ursache eingeben.

Abgesehen von der beträchtlichen Verbesserung der diagnostischen Hilfsmittel, wie die Sternalpunktion sie darstellt, hat die rein klinische Leukoseforschung nichts wesentlich Neues in den letzten Jahren gebracht. Es sind eine Reihe von Fällen mitgeteilt worden, in denen Leukose (ganz überwiegend lymphogene Leukose) zusammen mit *Zoster generalisatus* auftritt. DAMM stellte 1931 23 Fälle zusammen und MARQUES 1937 42 Fälle (davon nur drei myelogene). Dieses sehr interessante Verhalten, das möglicherweise außerdem noch mit Varicellen in Verbindung zu bringen wäre, welche ja serologisch und epidemiologisch mit Zoster im Zusammenhang stehen sollen, harret vorläufig noch seiner Erklärung. Nicht selten sind leukotische Infiltrate im Zentralnervensystem nachgewiesen worden, die möglicherweise das Auftreten des Zosters zu erklären vermögen; aber ob es außerdem noch einen tieferen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten gibt, läßt sich kaum jetzt schon entscheiden.

Das bei Leukose nicht selten auftretende Fieber ist von OLMER und BODOURESQUES und VLADOS und SCHUKANOVA näher analysiert worden. Von verschiedener Seite wurde das Fieber bei Leukosepatienten als ein Beweis für den infektiösen Ursprung der Leukose angeführt; die genannten Autoren geben jedoch als Ursache des Fiebers die bei Leukose vorkommenden Stoffwechsel-

störungen an. Es ist bekannt, daß der Basalstoffwechsel bei Leukotikern oft erhöht ist, und nach VLADOS und SCHUKANOVA findet man speziell Anomalien im Purinstoffwechsel. OLMER und BOUDOURESQUES halten jedoch auch das nicht seltene Hinzutreten einer Infektion für eine Fieberursache, die nicht übersehen werden darf.

Eine interessante Wahrnehmung wurde von LAMBIN und GÉRARD mitgeteilt; diese Autoren untersuchten, in welcher Weise sich eine größere Anzahl von Leukosefällen, bei denen der Krankheitsbeginn mit einiger Genauigkeit zeitlich bestimmt werden konnte, also nur akut verlaufende Fälle, über die Monate des Jahres verteilten. Hierbei ergab sich, daß im Winter weit mehr Fälle waren als im Sommer. Durch diese Untersuchungen wurde ENGELBRETH-HOLM zu einer ähnlichen Aufstellung veranlaßt, welche die Beobachtung LAMBIN und GÉRARDs ganz bestätigte, da die Verteilung von 95 akuten Leukosefällen eine erhebliche Anhäufung im Winterhalbjahr zeigte. ENGELBRETH-HOLM's Material schien weiterhin darauf hinzudeuten, daß diese jahreszeitliche Verteilung nur bei erwachsenen Patienten angetroffen wird; von diesen waren 47 im Winterhalbjahr gegenüber 22 im Sommerhalbjahr, während bei Kindern je 13 Fälle sowohl im Winter- wie auch im Sommerhalbjahr beobachtet wurden. Ähnliche „Saisonalvariationen“ fanden sich übrigens in der Empfänglichkeit von Hühnern gegenüber überimpfter Leukose; doch trotz mehrfacher Versuche, mehr Klarheit über diese Verhältnisse zu gewinnen [ENGELBRETH-HOLM und ROTHE MEYER (2)], ist es nicht geglückt, eine plausible Erklärung für diese äußerst interessanten Probleme zu finden.

In bezug auf die *Prognose* der Leukosen, welche noch immer absolut ungünstig ist, sind interessante Daten mitgeteilt worden. Von mehreren Statistiken (MINOT, BUCKMAN und ISAACS, HOFFMAN und CRAVER, ROSENTHAL und HARRIS, MINOT und ISAACS, LEAVELL) weiß man, daß die durchschnittliche Dauer der chronisch verlaufenden, myelogenen Leukose etwa 3 Jahre und die der lymphogenen Leukose etwa $3\frac{1}{2}$ Jahre beträgt. Die Dauer der myelogenen Leukose scheint unabhängig von dem Alter der Patienten zu sein — doch zeigen LEAVELL's Zahlen einen vielleicht relativ kürzeren Verlauf bei jungen Patienten (unter 30 Jahren) —; die Dauer der lymphogenen, chronischen Leukose dagegen ist nach MINOT und ISAACS sowie LEAVELL verhältnismäßig kürzer bei jungen und länger bei älteren.

Die Bedeutung der *Leukocytenzahl* für die Prognose ist oft diskutiert worden. Im allgemeinen werden wohl besonders hohe Leukocytenzahlen im peripheren Blut als prognostisch ungünstige Zeichen betrachtet. LEAVELL macht jedoch die sehr beachtenswerte Beobachtung, über die übrigens auch von ROSENTHAL und HARRIS sowie von HUNTER berichtet wurde, daß bei der *myelogenen Leukose niedrige Leukocytenzahlen ein ernstes Zeichen* darstellen, da fast alle Patienten mit weniger als 40000 weißen Blutkörperchen je Kubikmillimeter innerhalb eines Jahres sterben, während die Hälfte der Patienten mit über 30000 Leukocyten je Kubikmillimeter Blut 1—3 Jahre oder länger leben. Bei der *lymphogenen Leukose* ist das Verhältnis umgekehrt, da Fälle mit hohen Leukocytenzahlen etwas kürzere Zeit dauern als solche mit relativ niedrigen Zahlen. Doch ist der Unterschied gering (LEAVELL).

Von der größten Bedeutung für die Prognose ist das *Hämoglobinprozent*, das für die Beurteilung des Zustandes und der Lebenschance eines Leukose-

patienten weitaus wesentlicher ist als die Leukocytenzahl. Sowohl für myelogene als auch für lymphogene Leukosen gilt, daß niedriges Hämoglobinprozent am häufigsten in den relativ kurzwährenden (schnellverlaufenden) Fällen angetroffen wird. Die ernste Bedeutung der Anämie ist nach FORKNER bei lymphogener Leukose mehr ausgesprochen als bei myelogener. Auch in LEAVELLs Material ist dieses Verhalten deutlich sichtbar. Kein Leukosepatient mit einem Hämoglobinprozent von unter 30 lebte länger als ein Jahr, während etwa die Hälfte der Patienten, deren Hämoglobin über 70% war, länger als 3 Jahre lebte. Auch LEAVELL betont, daß Anämie bei lymphogener Leukose ein ernsteres Anzeichen sei als bei myelogener.

Ebenso wie Anämie muß Blutungstendenz (am häufigsten in Form verstreuter Ekchymosen, niedriger Blutplättchenzahlen) für ein ernstes prognostisches Zeichen angesehen werden.

Eine früher nicht allgemein bekannte Symptomreihe bei den Leukosen stellen die röntgenologisch nachweisbaren Knochenveränderungen dar. 1935 untersuchten DOUB und HARTMAN solche Veränderungen näher, und sie heben als besonders typisch feine, periostale Beläge in Verbindung mit charakteristischen, fleckenförmigen Aufhellungen hervor, namentlich proximal-medial in den Diaphysen der langen Röhrenknochen, oft in Kombination mit ganz feinen, punktförmigen Aufhellungen in den platten Knochen.

Die Anatomie solcher Veränderungen wurde von APITZ untersucht, der betont, daß dieselben den neoplastischen Charakter der Leukose zum Ausdruck bringen.

Was die *Therapie* der Leukosen anbelangt, so haben die letzten Jahre zwar eine Anzahl Versuche und Vorschläge gebracht, doch ohne daß etwas wesentlich Neues zum Vorschein gekommen ist. Die Strahlenbehandlung ist noch immer unumschränkt vorherrschend, obschon verschiedene Modifikationen vorgeschlagen worden sind. Die durch Röntgenbestrahlung erzielbare Wirkung ist zwar beträchtlich, aber nur palliativ und nicht kurativ. Nach MINOT und ISAACS wird die Lebenszeit durch Röntgenbestrahlung von Patienten mit lymphogenen Leukosen nicht verlängert. Bei myelogenen (chronischen) Leukosen findet man dagegen eine geringfügige Verlängerung der Lebenszeit (MINOT, BUCKMAN und ISAACS, HOFFMAN und CRAVER) von etwa 3 Jahren bei Unbehandelten auf fast $3\frac{1}{2}$ Jahre bei Behandelten. Wenn man auch auf diese Weise keine oder nur eine geringfügige Verlängerung der Lebenszeit erreicht, so wird doch durch die Röntgenbehandlung für die Patienten in den Jahren, die sie noch zu leben haben, ein weit erträglicheres Dasein geschaffen. Nach HOFFMAN und CRAVER wird die Arbeitsfähigkeit durch Strahlenbehandlung um 30% erhöht, und die Anzahl bedeutender Remissionen wird ebenfalls beträchtlich vermehrt. Die Ergebnisse werden besser, wenn die Behandlung in einem früheren Stadium der Krankheit begonnen wird. Alles in allem fanden HOFFMAN und CRAVER, daß die Zeit, in welcher Patienten mit chronischer, myelogener Leukose arbeitsfähig waren, bei bestrahlten Patienten um 10 Monate länger war als bei unbestrahlten. MINOT, BUCKMAN und ISAACS führen an, daß bei 95% der Patienten der Zustand durch Röntgenbehandlung gebessert wird, und daß 50% derselben subjektiv symptomfrei gemacht werden können. Auch diese Autoren heben hervor, welche Bedeutung es habe, daß man die Behandlung in einem so frühen Stadium der Erkrankung wie nur möglich beginne.

Die universelle Röntgenbestrahlung [DESSAUER (1905)] des ganzen Körpers des Patienten wird mehrfach als günstig hervorgehoben (DALE, EBBEHØJ, TESCHENDORFF, MARCHAL und MALLET), obschon es zweifelhaft ist, ob sie wirkliche Vorteile gegenüber der gewöhnlichen Bestrahlungstechnik aufzuweisen hat. So fanden HOFFMAN und CRAVER, daß bei chronischer, myelogener Leukose Bestrahlung der Milz allein eine ebenso gute Wirkung hatte wie Bestrahlung der Milz und der Knochen.

GILBERT, der die Entwicklung der Radiotherapie bei diesen Leiden während der letzten 10 Jahre untersucht hat, kommt jedoch zu dem Schlusse, daß zwar die universelle „Teleröntgentherapie“ die „lokale“ kaum zu ersetzen vermag, daß aber die beiden Behandlungsmethoden einander supplieren können, da Fälle, die gegenüber einer lokalen Bestrahlung resistent geworden sind, oft gegenüber einer universellen Bestrahlung noch ständig weiter reagieren.

Die Vorzüge, die verschiedene Strahlenqualitäten vor anderen haben sollen, sind diskutiert worden, ohne daß man jedoch zu einer sicheren Entscheidung gelangte. Es wurde Behandlung mit Radium anstatt mit Röntgen versucht. PARSONS teilt 16 Fälle (14 myelogene, 2 lymphogene) mit, die mit Milzbestrahlungen behandelt wurden (250—300 mg Radium, durch 2 mm Blei filtriert, 15 Stunden täglich, 3 Tage lang, einmal im Jahre, auf die Milzregion appliziert). Die Wirkung soll eine besonders gute sein: Subjektive Besserung, Anstieg des Hämoglobinprozents, Gewichtszunahme, Fallen der Leukocytenzahl, besonders der unreifen Formen. Es wird nicht behauptet, daß die Wirkung besser als die von Röntgenbehandlung sei; aber die Behandlung soll sich weit mehr schonend für den Patienten gestalten. Eine gleiche Behandlung der Knochen gab weniger zuverlässige Resultate.

Die wohlbekannteste und höchst beachtenswerte Beobachtung, daß eine lokale Bestrahlung der Milz, selbst mit sehr kleinen Röntgendosen, eine eingreifende Veränderung des Zustandes bei Leukose (besonders bei myelogener) zur Folge hat, stellt ein Problem dar, das noch ständig einer Erklärung harret. HOFFMAN und CRAVER fanden, wie erwähnt, eine ebenso gute Wirkung bei isolierter Milzbestrahlung wie bei mehr umfassender Behandlung, und C. G. PARSONS konstatiert ebenfalls, daß Radiumbestrahlung der Milz sicherer wirkt als Bestrahlung der Knochen. Die Erklärung, daß infolge der großen Blutfülle der Milz große Blutmengen bei der Milzbehandlung bestrahlt werden, ist zweifellos nicht erschöpfend. Die Beobachtung ist äußerst interessant und womöglich von grundlegender Bedeutung, aber noch gänzlich ungeklärt.

Abgesehen von der Strahlenbehandlung, hat man auch in anderer Weise versucht, auf die leukotischen Zustände einzuwirken. So sind — recht erstaunliche — Besserungen bei Behandlung mit Ascorbinsäure mitgeteilt worden (z. B. EUFINGER und GAETGENS, HEINILD und SCHIÖDT), ohne daß jedoch diese Wahrnehmungen bestätigt worden sind. So gab THIELE in zwei Fällen 200 mg Ascorbinsäure täglich, ohne eine Wirkung zu sehen. Auch andere Stoffe, wie z. B. Jod [ISRAELS (1)] und Amidopyrin (TERRY und SANDERS), hat man versucht; doch hat sich keine Behandlung besser als die Strahlenbehandlung erwiesen.

Die Amidopyrinbehandlung ist versucht worden, weil behauptet wurde, der Stoff habe infolge seiner angeblichen agranulocytoseerzeugenden Eigenschaft eine leukocytenvermindernde Fähigkeit. Den der Behandlung zugrunde liegenden Gedankengang muß man jedoch für ganz verkehrt ansehen, da die

Leukose nicht ohne weiteres als das Gegenstück der Agranulocytose aufgestellt werden kann. Als ein Kuriosum sei erwähnt, daß man umgekehrt versucht hat, Agranulocytose mit Transfusion von Leukoseblut zu behandeln (z. B. DEGEMANN), eine Behandlung, die vermutlich nicht ganz ungefährlich ist, wenn man daran denkt, daß die meisten Tierleukosen transplantabel sind.

Behandlung mit Injektion radioaktiver Stoffe in die Gefäßbahn ist versucht worden (ROSENOW, WILLI), ohne jedoch ermutigende Resultate zu geben. Darüber, ob künstlich hergestellte, radioaktive Grundstoffe von anderer Art als Radium, Thorium usw. auf diesem Gebiete anwendbar wären, liegt, soweit bekannt, noch nichts vor.

Von medikamentösen Behandlungsweisen scheint, praktisch genommen, nur eine von Wert zu sein, nämlich die Arsenikbehandlung. So hatten STEPHENS und LAWRENCE besonders gute Resultate bei Behandlung der myelogenen Leukose mit großen Dosen Arsenik (FOWLERS Lösung), die bis zur beginnenden Arsenikvergiftung gegeben wurden, worauf die Behandlung mit subtoxischen Dosen fortgesetzt wurde. Besonders in Verbindung oder alternierend mit Röntgenbehandlung soll Arsenik von Wert sein.

Bei der Leukosebehandlung ist es wichtig, sich daran zu erinnern, daß die hohen Leukocytenzahlen bei den leukämischen Formen sozusagen nur ein Symptom sind, dessen Bedeutung für den Zustand des Patienten überschätzt werden kann. Von größerer Wichtigkeit ist es, daß man das Körpergewicht und das Hämoglobinprozent in die Höhe bringt, als daß man die Leukocytenzahl auf normale oder sogar subnormale Werte herabdrückt.

Für das Verständnis der Natur der Leukosen hat das Studium dieser Leiden beim Menschen nichts wesentlich Neues gebracht. Es werden ständig zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, in welchen der Versuch gemacht wird, das gegenseitige Abstammungsverhältnis der verschiedenen Blutzellen zu entwirren. Wie interessant diese Fragen auch rein theoretisch sein mögen, so kann doch kaum erwartet werden, daß ihre eventuelle Aufklärung Licht in das Dunkel bringt, welches das innerste Wesen der Leukosen umgibt. Für die Diskussion und die Erwägungen über die Leukosen ist es unwesentlich, ob man Unitarier, Dualist oder Trialist ist, weswegen diese Fragen hier nicht näher erörtert werden sollen.

Leukose und Erbllichkeit.

Untersuchungen und Erwägungen über die eventuelle Bedeutung der Vererbung für die Entstehung von Leukose sind mehrmals auf der Grundlage klinischen Materials vorgenommen worden. 1933 stellte PETRI (2) die bis dahin veröffentlichten 33 Fälle zusammen, wo in der gleichen Familie mehr als ein Leukosefall wahrgenommen worden war, und er fügte hierzu einen Fall lymphogener Leukose bei zwei Brüdern. PETRI geht die in der Literatur vorliegenden Fälle kritisch durch und kommt zu dem Schlusse, daß nur 11 von ihnen für sicher angesehen werden können. Seitdem sind jedoch noch mehr unzweifelhafte Fälle mitgeteilt worden, wo nahe Verwandte von Leukose angegriffen wurden. GOTTLIBE stellte 1938 insgesamt 18 Familien zusammen, aber außerdem liegen noch Mitteilungen von CURSHMAN (1), ROSENOW, WÜLLENWEBER, ARDASHNIKOV (3 Fälle) und MOHR vor, so daß man insgesamt etwa 25 Familien kennt, in denen mehr als ein Leukosefall bei nahe Verwandten beobachtet wurde. Es ist auffällig, wie viele von diesen Fällen lymphogen

sind (von PETRIS 27 Einzelfällen waren 22 lymphogene, was also einen beträchtlichen Unterschied von den Zahlen darstellt, die man bei der Aufstellung eines zufälligen Leukosematerials antrifft, da die lymphogenen Leukosen hier, wie schon erwähnt, nur etwa 30% sämtlicher Fälle ausmachen); dieser Umstand stützt die Anschauung, daß diese familiären Fälle kein zufälliges Zusammentreffen darstellen, obschon ein solches natürlich hier und da vorkommen dürfte. Es besteht Einigkeit darüber, daß eine Erklärung des familiären Auftretens durch Infektion keine Wahrscheinlichkeit für sich hat (PETRI, ARDASHNIKOV), sondern daß man mit dem Vorkommen erblicher, endogener Faktoren rechnen muß, obschon die referierten Beobachtungen in keiner Weise beweisen, daß das Entstehen der Leukosen ganz oder teilweise von erblichen Anlagen bedingt sei. Eine Wahrnehmung, auf die mehrere Autoren ihre Aufmerksamkeit gerichtet haben, ist, daß einigmal in den besprochenen Familien nichtleukotische Verwandte von Leukosepatienten ein anomales Blutbild zeigten, meistens eine mehr oder weniger ausgesprochene Lymphocytose. Die Bedeutung derartiger Beobachtungen läßt sich äußerst schwer beurteilen.

Während so Untersuchungen von Patientenmaterial die Vermutung zulassen, daß erbliche Faktoren bei der Entwicklung von Leukose mitbestimmend sein können, haben Untersuchungen an reingezüchteten Mäusestämmen mit aller wünschenswerten Deutlichkeit erwiesen, daß vererbte Eigenschaften eine entscheidende Rolle dabei spielen, ob diese Tiere Leukose bekommen oder nicht. In sehr groß angelegten Versuchen ist von mehreren Seiten nachgewiesen worden, daß die Entwicklung von Leukosen ebenso wie von anderen spontanen Tumoren in Mäusestämmen mit Inzucht von Vererbung bedingt ist. In einigen Stämmen hat man sogar den Erbgang bis zu einem gewissen Grade klargelegt.

Bei systematischer Inzucht von Mäusen, d. h. bei Weiterführung der von einem Paar ausgehenden Mäusestämme durch Bruder-Schwesterpaarung, hat man in Amerika Stämme entwickelt, deren Eigenschaften in bezug auf spontane Geschwulst- und Leukoseentwicklung innerhalb des einzelnen Stammes konstant geworden sind, während sie in den verschiedenen Stämmen verschieden sind. So haben MACDOWELL (1 und 2) und Mitarbeiter auf diese Weise durch Inzucht in 18 Generationen erreicht, daß 90% derjenigen Mäuse eines Stammes, die mehr als 6 Monate alt werden, Leukose in der einen oder anderen Form bekommen. In einem anderen Stamme, der in der gleichen Weise längere Zeit hindurch reingezüchtet worden war, kamen nur wenige Leukosefälle, ein wenig über 1%, vor. Bei Kreuzung zwischen einem Männchen des Leukosestammes und einem Weibchen des „leukosefreien“ Stammes, entstanden unter den Tieren der F_1 -Generation 43% Leukosefälle, und bei weiterer Kreuzung von Männchen von F_1 mit Weibchen des leukosefreien Stammes erhielt man Leukose bei 20% der Tiere. Daß es sich indessen nicht um einen leicht übersehbaren Erbgang handelt, geht aus dem Umstande hervor, daß das Resultat ein anderes wird, wenn man das Weibchen des Leukosestammes mit Männchen des leukosefreien Stammes kreuzt an Stelle der umgekehrten Vorgangsweise. In diesem Falle bekam man nämlich eine etwa 20% höhere Leukosemorbidity sowohl in der F_1 -Generation als auch bei weiterer Kreuzung. Man erhält also eine größere Zahl von Leukosen, wenn die Leukoseneigung durch die Weibchen weitergeführt wird, als wenn das durch die Männchen geschieht. Aus den mit diesen Stämmen erzielten Resultaten schlossen die amerikanischen Forscher, daß hier

nicht die Rede von einer einzigen recessiven Eigenschaft sein kann, wie es von einigen angenommen wird (SLYE), sowie daß außer rein chromosomaler Vererbung im MENDELSchen Sinne auch Faktoren nichtchromosomaler Natur mitbestimmend sein müssen, von denen jedenfalls ein wesentlicher Faktor durch die Mütter vererbt wird. Diese Auffassung ist jedoch nicht unwidersprochen geblieben. So gelang es LYNCH nicht, in ihren Versuchen analoge Verhältnisse vorzufinden, und kürzlich haben sowohl holländische (HAGEDORN und HAGEDORN) wie auch amerikanische Forscher (BITTNER und LITTLE) geglaubt, den Nachweis führen zu können, daß in Stämmen mit spontanem *C. mammae* die Krebsmortalität zu einem gewissen Grade davon abhängig ist, ob die Jungen von den Müttern oder von Pflegemüttern aus anderen Stämmen gesäugt werden, da man unter Tieren, die von Mäusen aus carcinomfreien Stämmen gesäugt werden, weniger Krebsfälle antrifft als bei Tieren, die von ihren Müttern gesäugt werden. Schließlich geht aus den Resultaten hervor, daß die vererbten Anlagen in den meisten Fällen, vielleicht in allen Fällen, mit von außen kommenden Einflüssen zusammenwirken müssen, damit es zu einer manifesten Leukose kommt. Es ist durch solche Versuche bewiesen worden, daß die Disposition zu Leukose (und im übrigen auch zu anderen Geschwülsten) in diesen Mäusestämmen spezifisch erblich bedingt ist. Der oben schon besprochene Versuch [FURTH und FURTH (1)], in dem man durch Röntgenbestrahlung der Tiere eines solchen Stammes mit spontanem Auftreten von etwa 2% myeloiden Leukosen die Leukosefähigkeit auf 20% erhöhte, zeigt mit aller wünschenswerten Deutlichkeit, daß nichtvererbte, äußere Verhältnisse ebenfalls eine Rolle spielen. Die Sache verhält sich wahrscheinlich so, daß ein Zusammenspielen von ererbten Eigenschaften und von nichtererbten Einwirkungen erforderlich ist, damit eine Leukose in einem Organismus zur Entwicklung kommen soll. So erklärt MACDOWELL den Umstand, daß 10% der Tiere in seinem Leukosestamm keine Leukose bekommen, als ein Ereignis nichtererbter Faktoren. Es erweist sich nämlich, daß diese nichtleukämischen Tiere die Leukosedisposition in ebenso hohem Grade auf ihre Nachkommen überführen wie die Tiere, die an Leukosen eingehen.

Auf der Grundlage dieser klaren und überzeugenden Tierversuche müssen die oben referierten Beobachtungen bei Menschen ohne Zweifel als ein Ausdruck dafür aufgefaßt werden, daß ebenfalls beim Menschen die Leukosen zu einem größeren oder kleineren Teil unter anderem auch von endogenen, ererbten Faktoren bedingt sein können, obgleich die Tierversuche deutlich zeigen, daß neben diesen endogenen Faktoren ein oder mehrere exogene, noch unbekanntere Einwirkungen erforderlich sind, bevor sich eine manifeste Leukose ergibt.

Experimentelle Untersuchungen.

Leukose ist bei den meisten untersuchten Säugetierarten (Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Hund, Katze, Meerschweinchen, Maus u. a.) sowie bei mehreren Vogelarten (Huhn, Ente, Gans, Taube, Kanarienvogel) [s. DOBBERTSTEIN und SEIFRIED, JÁRMAI (2), KNUTH, LUND] festgestellt worden; aber nur bei einzelnen Arten sind die Verhältnisse näher untersucht. Für alle untersuchten Arten gilt, daß die lymphogenen Leukosen weit häufiger sind als die übrigen Formen, von denen übrigens die plasmacellulären — speziell die myelomatösen — und die monocytären spontanen Leukosen, soweit dem Verfasser bekannt ist, bei Tieren nicht wahrgenommen worden sind.

FURTH und FURTH (2) haben durch Injektion von carcinogenen Kohlenwasserstoffen (1 : 2-Benzpyren) in der Milz von Mäusen Zustände hervorgerufen, die als Monocytenleukose gedeutet werden müssen.

Leukose beim Rinde ist keineswegs selten. Nach DOBBERSTEIN und SEIFRIED kommt sie in Deutschland bei 0,15—0,4% des Schlachtviehs vor. Die Krankheit soll in den Berggegenden seltener sein als im Flachlande (KNUTH). Ihre Häufigkeit soll nach DOBBERSTEIN und SEIFRIED im Laufe der letzten 10 Jahre um 100% gestiegen sein (vgl. die wahrgenommene Steigerung der Zahl der Menschenleukosefälle, über deren Realität freilich Zweifel bestehen).

Mehrere Fälle von leukotischen Veränderungen sind in den Feten trächtiger, leukotischer Kühe beobachtet worden; doch ist es zweifelhaft, ob das ein Ausdruck von Vererbung ist. Viel eher nehmen DOBBERSTEIN und SEIFRIED an, daß es sich um ein direktes Übergreifen leukotischer Infiltrate im Uterus handelt. Nach DOBBERSTEIN und PIENING hat man mehrmals versucht, die Krankheit auf gesunde Tiere zu übertragen, bisher jedoch, ohne ein eigentliches Angehen erreichen zu können; höchstens war die Erzeugung einer Anämie das Resultat, einer Anämie, deren Natur freilich noch unsicher ist.

Während so die Untersuchungen über die Rinderleukose keine Resultate von entscheidender Bedeutung zu geben vermochten — Rinder sind zu große und kostspielige Versuchstiere, als daß größere Versuche in Gang gesetzt werden konnten —, haben Versuche mit Mäuseleukose und mit Hühnerleukose Aufschlüsse von weitreichender Bedeutung erbracht.

Bei der Besprechung der Erblichkeitsverhältnisse wurde erwähnt, daß man durch *Reinzucht von Mäusen* Stämme erhalten hatte, in denen ein großer Prozentsatz der Tiere Leukose bekam, wenn sie ein genügend hohes Alter erreichten (etwa 6—8 Monate).

Mit solchen Stämmen, in denen Leukosen und andere Geschwülste in großer Zahl vorkommen, wird in diesen Jahren an mehreren Orten der Welt gearbeitet. Es muß für außerordentlich bedeutungsvoll angesehen werden, daß man nun in den Stand gesetzt ist, mit spontanen Fällen dieser Erkrankungen zu arbeiten, anstatt, wie früher hauptsächlich, mit Leukosen und Geschwülsten, die durch Transplantation von aus Einzelfällen herrührendem, malignem Gewebe auf gesunde Organismen hervorgerufen wurden. Für die Leukosen und übrigens auch andere Geschwülste besteht ein Wesensunterschied zwischen einem spontan entstandenen Falle und einem durch Transplantation hervorgerufenen. Die Leukosefälle in den besprochenen Stämmen entsprechen in allem den Leukosen, die man beim Menschen kennt. Man sieht da myelogene und lymphogene Leukosen, leukämische oder aleukämische. Es gibt da schnell verlaufende Fälle mit unreifen Zellen, entsprechend den sog. akuten Leukosen beim Menschen. Und hiervon sieht man alle Übergänge zu typischen, chronischen, langsam verlaufenden Leukosen. Es kommen alle Übergänge von den Leukosen mit diffus verbreiteten Organveränderungen über mehr begrenzte Prozesse bis zu Lymphosarkomen oder Myelomen vor. Der Beginn der Erkrankungen, ihre Symptome, die pathologischen Gewebsveränderungen, alles entspricht dem, was man beim Menschen antrifft.

Die durch Transplantation hervorgerufenen Fälle weichen dagegen in wesentlichen Punkten von den spontanen ab. Das gilt sowohl von den Leukosen als auch von Geschwülsten anderer Art. Das, was vor sich geht, wenn man maligne

Zellen einer Geschwulst der einen oder anderen Art auf einen gesunden Organismus überimpft, ist, daß die überimpften Zellen sich teilen und in dem gesunden Organismus verstreut werden, wodurch ein Bild erzeugt wird, das mehr oder weniger den spontan entstandenen Fällen entspricht. In den meisten Fällen besteht aber der sehr wesentliche Unterschied, daß bei der Transplantationsgeschwulst die eigenen Gewebe des Tieres nicht zu Geschwulstgeweben transformiert sind; dieselben sind, geschwulstmäßig gesehen, intakt. Das wurde für die Leukosen mit überzeugender Deutlichkeit von MACDOWELL und RICHTER, VICTOR und WINTERSTEINER nachgewiesen. Hiermit soll nicht gesagt sein, daß das Arbeiten mit Transplantationsgeschwülsten bedeutungslos sei. Für vielerlei Zwecke sind solche Geschwülste besonders gut geeignet; doch kann man nicht die Verhältnisse im gesunden Organismus, in den malignes, dem betreffenden Organismus fremdes Gewebe eingeführt worden ist, mit den Verhältnissen analogisieren, die in einem Organismus herrschen, in dem spontan eine Geschwulstbildung entstanden ist.

Ein paar Beispiele dafür, wie tiefgehend der Unterschied ist, seien hervorgehoben. Die Empfänglichkeit von Mäusen für implantierte Leukose ist von erblichen Faktoren bedingt, doch wird diese Empfänglichkeit als eine dominante Eigenschaft vererbt (MACDOWELL), während das Entstehen spontaner Leukose zum Teil auf erbliche Dispositionen von weit mehr komplizierter Art zurückzuführen ist und auf jeden Fall nicht als eine dominante Eigenschaft vererbt wird (MACDOWELL und RICHTER).

Es ist möglich, einen Organismus in der Weise zu immunisieren, daß er nun unempfindlich für Implantation einer gegebenen Geschwulst, z. B. einer lymphatischen Leukose, ist. So immunisierten MACDOWELL, TAYLOR und POTTER 118 Mäuse, von denen 114 nach der Immunisierung sich als unempfindlich für eine Dosis von leukämischen Zellen erwiesen, welche unter 3000 nicht-immunisierten Tieren ausnahmslos bei allen anging. Der gleiche Immunisierungsprozeß ist indessen ohne irgendwelchen Einfluß auf die Entwicklung von Spontanleukose bei einem Tiere, das infolge ererbter Eigenschaften dazu prädestiniert ist, die Krankheit zu bekommen. Der Unterschied tritt besonders stark in Erscheinung, wenn man leukotisches Material, gegen welches im voraus immunisiert worden ist, auf ein Tier überimpft, das Spontanleukose von derselben Art entwickelt, wie sie überimpft wird. Das überimpfte Gewebe wird zerstört und im Organismus resorbiert, während gleichzeitig das spontan entstandene Leiden unangefochten fortschreitet und das Tier tötet.

Es wird klar sein, daß, wenn man beispielsweise an therapeutische Versuche gegenüber der Tierleukose denkt, dieselben von zweifelhaftem Wert sein werden, wenn sie an Transplantationsleukosen ausgeführt werden, während die eventuell erreichten Resultate bei spontanen Fällen von weit größerer Bedeutung sein werden.

Während die Versuche an Mäusestämmen mit Inzucht wertvolle Aufschlüsse über die Abhängigkeit der Leukosen von erblichen Faktoren gegeben haben, ist die Frage nach der eigentlichen Ursache der Umbildung einer Zelle zu einer pathologischen Leukosezelle noch immer völlig ungeklärt. Diese Frage hängt auf das engste mit der Frage zusammen, was überhaupt die Kanzerisierung bedingt. Ein Durchgehen der Theorien, die aufgestellt worden sind, dürfte

zwecklos sein; das würde bedeuten, daß man alle die „Krebstheorien“, die im Laufe der Zeit vorgebracht wurden, durchgehen müßte.

Die bereits besprochenen Versuche von MACDOWELL, POTTER, VICTOR (2 und 3) u. a. haben doch wesentliche Resultate zur Beleuchtung dieser Fragen gebracht, obschon sie dieselben nicht gelöst haben.

Es wurde bereits erwähnt, daß es diesen Autoren gelungen ist, gegen „Transplantationsleukose“ mit Hilfe von steigenden Dosen leukotischer Zellen zu immunisieren, welche Behandlung indessen ohne Einfluß auf die Entwicklung spontaner Leukose ist. Da jedoch Zellen von spontanen Leukosefällen bei Transplantationsversuchen weniger gut angehen als Zellen, die viele Transplantationspassagen durchlaufen haben (und in 100% angehen), traf man auf das anscheinend paradoxe Verhalten, daß es leichter war, gegenüber hoch „virulenten“ Zellen zu immunisieren als gegenüber weniger gut angehenden Zellen. Noch komplizierter wurden die Verhältnisse, als Immunisierung mit Fetusextrakten versucht wurde. In weitgehend variierten Versuchen mit einem erbmäßig gut definierten Material, in denen teils die Wirtstiere, teils die Leukosezellen und teils auch die Fetusextrakte variiert wurden, sind die Autoren zu dem überraschenden Ergebnis gekommen, daß man durch den Immunisierungsprozeß alle denkbaren Wirkungsgrade von Wachstumshemmung über keine Wirkung bis zur Beschleunigung des Wachstums erreichen konnte. Diese verschiedenen Wirkungsgrade waren abhängig von der „Virulenz“ des angewandten Leukosematerials, da hochvirulente Zellen (von Transplantationsgeschwülsten) vollständig gehemmt wurden, während dagegen die Hemmung immer geringer wurde, je weniger virulente Zellen man anwandte, und schließlich bei dem Material mit geringster Virulenz (Material von Spontanfällen) in eine Beschleunigung „umschlug“.

Von Versuchen dieser Art — und zahlreichen anderen, deren nähere Wiedergabe der Platz nicht zuläßt — ausgehend, entwickelte POTTER [MACDOWELL, POTTER und VICTOR (4)] die Theorie, daß die malignen Zellen bei diesen Leiden dadurch charakterisiert sind, daß *sie sich zwar langsamer differenzieren als normale Zellen, aber daß die Differenzierung doch ständig vor sich geht*. Je langsamer die Differenzierung ist, desto mehr „malign“ ist die Geschwulst, und als desto virulenter erweist sie sich in Transplantationsversuchen; desto größer ist der Gehalt an unreifen Zellen, ebenso wie der Stoffwechsel hoch und das Wachstum schnell ist, und um so leichter wird sie von den Immunstoffen beeinflusst, von denen in den referierten Versuchen die Rede ist.

Es ist schon erwähnt worden, daß dieselben Autoren umfangreiche Untersuchungen über den Stoffwechsel des pathologischen Gewebes bei Mäuseleukosen durchgeführt haben, wobei ihnen der Nachweis gelang, daß derselbe in charakteristische Weise geändert war. Durch gleichzeitige Stoffwechseluntersuchungen und histologische Untersuchungen der Lymphdrüsen bei Mäusen verschiedener Altersstufen führten die Autoren den Nachweis, daß zu gleicher Zeit damit, daß der Stoffwechsel um das Alter von 6 Monaten herum — in welchem Alter sich die spontane Leukose in der Regel entwickelt — steil anstieg, charakteristische Veränderungen in den retikulären Zellen der Lymphdrüsen auftraten. Kurz danach ließ sich manifeste Leukose nachweisen. Diese Reticulumzellenveränderungen werden als die für Leukose typische, initiale, morphologische Zellveränderung aufgefaßt.

Die Verhältnisse sind indessen bisher nur wenig durchsichtig und nicht geklärt. Man muß es für entschieden ansehen, daß die „Leukose“, die durch Überimpfung leukotischer Zellen eines kranken Tieres in eine normale Maus entsteht, eine Proliferation der injizierten Zellen hervorruft, worauf sie sich im Organismus verbreiten (POTTER und RICHTER, FURTH, SEIBOLD und RATHBONE); und es ist bewiesen, daß selbst Injektion einer einzigen Zelle, wenn sie intravenös injiziert wird, das Krankheitsbild erzeugen kann (FURTH und KAHN). Andererseits kann man es trotz dieser geglückten Nachweise nicht für ausgeschlossen ansehen, daß diese Krankheiten sich bei Säugetieren, entsprechend den Verhältnissen bei Hühnern, in einigen Fällen durch ein aus den Zellen isoliertes Agens erzeugen lassen.

Bis vor wenigen Jahren wurden die wohlbekannten „Virusformen“ oder, mit einer neutraleren Bezeichnung, agensbedingten Leukosen und Sarkome bei Hühnervögeln zwar als echte Geschwulstbildungen betrachtet, aber doch gerade wegen der in diesen Geschwülsten nachweisbaren, ultravisiblen, filtrierbaren Agentia als prinzipiell verschieden von den Säugetiergeschwülsten.

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben indessen eine Bresche in die Mauer geschlagen, die also zwischen Säugetiergeschwülsten und Hühnergeschwülsten bestehen sollte, und man ist sich klar darüber geworden, daß selbst durch den negativen Ausgang zahlreicher Versuche auf Nachweis solcher Agentien die Möglichkeit ihrer Existenz nicht ausgeschlossen wird.

Erstens wurde hin und wieder die Beobachtung gemacht, daß in einem Stamm Hühnersarkom, der mit einem „Virus“ weitergeführt werden kann, dieses Virus sich längere Perioden hindurch nicht nachweisen läßt, während es später mit ganz der gleichen Versuchsanordnung wieder nachweisbar ist (GYE und ANDREWES). In anderen Stämmen, in denen das Virus niemals aus den Zellen isoliert worden war, ist es auf Umwegen wahrscheinlich gemacht worden, daß der betreffende Tumor trotzdem ein „Virus“ enthält, in Analogie mit z. B. ROUS' Sarkom [ANDREWES (1), FOULDS].

Zweitens ist es jetzt gelungen, Agentia in gewissen Fibromen und Papillomen bei Kaninchen nachzuweisen (SHOPE), welche Geschwülste sich unter gegebenen Bedingungen zu Sarkomen und Carcinomen (von denen man jedoch nicht die betreffenden Fibrom- und Papillomagentia isoliert hat) entwickeln können (ROUS); ebenso ist ein Nierencarcinom bei Fröschen (*Rana pipiens*) vermutlich auch auf ein solches „Geschwulstvirus“ zurückzuführen (LUCKÉ). Aus diesen Verhältnissen geht klar hervor, daß die mit „Virus“ übertragbaren Hühnerleukosen und Geschwülste nicht die prinzipielle Sonderstellung einnehmen, die man ihnen früher gegeben hat.

Für die Mäuseleukosen (und wohl auch andere Säugetierleukosen sowie eventuell andere Geschwülste) darf man daher sicherlich nicht die Möglichkeit ausschließen, daß es Agentien gibt, die ohne Verbindung mit intakten Zellen Geschwulsteigenschaften in die Zellen normaler Organismen zu induzieren vermögen. Es liegen einzelne Beobachtungen vor, die diese Möglichkeit zu stützen scheinen.

Mehrmals ist der Versuch gemacht worden, Mäuseleukose mit zellfreiem Material auf gesunde Tiere zu übertragen; doch war das Resultat negativ. Aus diesen Versuchen, in denen das „zellfreie“ Material durch Zentrifugieren, Filtrieren oder durch Zerstören der Zellen in gleicher Weise hergestellt wurde,

wie es in Versuchen mit Hühnergeschwülsten und Hühnerleukosen üblich war, hat man den Schluß gezogen, daß die Krankheit bei Mäusen (und anderen Säugetieren) nur mit lebenden Zellen übertragen werden könne und daß kein „Virus“, in Analogie mit den Verhältnissen bei Hühnern, existiere.

Indessen ist mehrfach beobachtet worden, daß die bekannten Geschwulstvirusformen bei Hühnern durch Oxydation inaktiviert werden, und daß sie unter geeigneten Versuchsbedingungen durch Reduktionsprozesse reaktiviert werden können [PIRIE und HOLMES, ENGELBRETH-HOLM und FREDERIKSEN (1)]. ENGELBRETH-HOLM und FREDERIKSEN (2) haben nun, von dem Gedanken ausgehend, daß ein eventuelles ähnliches Agens bei der Mäuseleukose noch labiler gegenüber Oxydationsprozessen sein würde, den Versuch gemacht, diese Krankheit auf gesunde Tiere mit einem zellfreien Materiale zu übertragen, welches unter anaeroben Bedingungen hergestellt (und noch weiter reduziert) war; hierdurch gelang es ihnen, in mehreren Versuchen die Krankheit mit anscheinend zellfreiem Material auf gesunde Tiere zu übertragen. Die Erkrankung wurde an ganz jungen Tieren eines Stammes hervorgerufen, in dem die Tiere in einer höheren Altersstufe spontan Leukose bekommen; es läßt sich daher nicht ganz die Möglichkeit ausschließen, daß es sich um eine Beschleunigung der bei diesen Tieren vorhandenen Neigung zur Leukoseentwicklung handelt, aber selbst das wäre ein höchst beachtenswertes Verhalten. Auf alle Fälle ist in diesen Versuchen ein prinzipieller Unterschied zwischen den Ergebnissen in den Versuchsreihen und denen in den Kontrollreihen zu sehen, so daß es außerhalb jeden Zweifels steht, daß der zellfreie, anaerob hergestellte Extrakt eine Leukoseentwicklung zur Folge hatte. Der gleiche Extrakt ist übrigens wirkungslos, wenn er vor der Injektion Sauerstoff ausgesetzt wurde. Eine endgültige Beurteilung der Bedeutung dieser Versuche ist noch nicht möglich.

L. D. PARSONS veröffentlichte ähnliche Resultate mit anderen, durch carcinogenen Kohlenwasserstoff erzeugten Geschwülsten (Sarkomen) bei Mäusen. Von besonderem Interesse ist vielleicht ihre Beobachtung, daß in den Lymphdrüsen von Mäusen nach Injektion zellfreier (in Stickstoff hergestellter) Tumorfiltate gewisse Veränderungen auftreten. PARSONS sah in solchen Tieren eine sarkomatöse Hyperplasie des retikulären Gewebes in den Lymphdrüsen, welche Veränderungen als hervorgerufen von dem einem oder anderen, durch den Stoffwechsel der Tumorzellen entstandenen, chemischen Stoff oder von einem ultramikroskopischen Agens gedeutet werden.

Von anderer Art ist wahrscheinlich der „humorale Faktor“, den VICTOR und POTTER (4) bei der Mäuseleukose nachgewiesen haben. Diese Autoren fanden bei Transplantationsversuchen mit Mäuseleukose in dem lymphatischen Gewebe von Tieren, denen leukotisches Material eingepflegt war, gewisse Stoffwechselveränderungen (Hemmung der Glykolyse), obwohl das untersuchte Gewebe keine pathologischen Zellen enthielt, und sie kommen zu dem Schlusse, daß diese Hemmung der Glykolyse unter anderem von einem „humoralen“ Faktor abhängig sein dürfte, welcher entweder ein Produkt der leukotischen Zellen oder die Resultante einer Reaktion zwischen dem Wirtstier und den leukotischen Zellen sei.

Obgleich ein Virus als Ursache der Mäuseleukose nicht mit Sicherheit als nachgewiesen angesehen werden kann, zeigen die mitgeteilten Beobachtungen, daß sich der Gedanke an ein Virus als erzeugende — oder mitwirkende —

Ursache bei Säugetierleukosen keineswegs als unwahrscheinlich bezeichnen läßt. Die endgültige Beantwortung der Frage muß freilich verschoben werden, bis noch mehr Wahrnehmungen vorliegen.

Die referierten Untersuchungen ebenso wie die früher erwähnten Beobachtungen, daß sich in gewissen Kaninchengeschwülsten ultravisibles Virus nachweisen läßt, welches bei gesunden Tieren die Geschwulst zu reproduzieren vermag, haben in den vergangenen Jahren klar erwiesen, daß die virusbedingten Leukosen (und Sarkome) bei *Hühnern* nicht wesensverschieden von den entsprechenden Erkrankungen bei Säugetieren zu sein brauchen und es vermutlich auch nicht sind.

Leukose bei Hühnern ist nicht selten. Nach JÁRMAI (2) und LÜTTSCHWAGER steigt die Zahl der Fälle von Jahr zu Jahr an, ebenso wie es auch bei der Rinderleukose (und vielleicht auch bei der Menschenleukose) der Fall war.

Die Untersuchungen über Hühnerleukosen sind, praktisch gesprochen, nur mit experimentell erzeugten Fällen vorgenommen worden, was im Gegensatz zu der Mäuseleukose steht, wo man zu einem großen Teile mit spontanen Erkrankungsfällen arbeitet. Bei Hühnern wird die Krankheit durch Injektion zellhaltigen oder zellfreien Materials von kranken Tieren hervorgerufen, wobei man in den meisten Fällen ein regelmäßiges Angehen erhält.

Es sei darauf hingewiesen, daß zwar unter den spontanen Leukosefällen bei Hühnern viele lymphogene Leukosen gesehen werden, daß dieselben sich aber im allgemeinen nicht mit zellfreiem Material übertragen lassen, ganz gleich, was auch der Grund dafür sein mag. Daher umfassen fast alle Versuchsreihen myelogene Leukosen und namentlich die hiermit nahe verwandten Hämocytoblastleukosen und Erythroleukosen, bei denen unreife Erythrocytvorstadien das Bild beherrschen.

Von ganz besonderem Interesse sind die Ergebnisse, zu denen man beim Studium des (der) „Virus(formen)“, welche die Erkrankungen weiterführen können, gelangt ist.

Bereits früher wurde erwähnt, daß Hühnerleukose in gewissen Stämmen sich als so nahe verwandt mit Sarkomen in anderen Geweben erwiesen hat, daß man ein und dasselbe Virus für die Ursache sowohl der Leukosen als auch der Sarkome in den Passagereihen ansehen mußte. Es besteht ja auch volle Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die beim Studium „reiner“ Geschwulstvirusarten und bei demjenigen „reiner“ Leukosevirusarten bei Hühnern erzielt wurden.

Die Besprechung der Leukose- und Geschwulstvirusformen bei Hühnern führt notwendigerweise zu der Frage, in welchem Verhältnis diese Virusarten zu anderen ultravisiblen Virusformen stehen. Es hat sich gezeigt, daß die allmählich umfangreich gewordene Gruppe von Krankheitserregern, die unter der Bezeichnung ultravisible, filtrable Virusformen geht, anscheinend so verschiedenartige Elemente enthält, daß es fraglich ist, ob man auch weiterhin berechtigt sei, alle „Virusformen“ in einer Gruppe zu sammeln. Von speziellem Interesse für die vorliegende Arbeit ist die Frage, ob den geschwulststerzeugenden Virusarten eine Sonderstellung eingeräumt werden soll. Diese Frage ist noch nicht endgültig beantwortet. Einerseits kann man mit RIVERS und ANDREWES (2) eine Reihe mit gleitenden Übergängen von Virus, das Entzündung und Nekrose hervorruft, bis zu Virus aufstellen, welches Proliferation und Geschwulst

verursacht; aber andererseits haben die immunologischen Verhältnisse der geschwulsterzeugenden Virusformen einen so eigenartigen Charakter, daß sie möglicherweise allein schon dazu berechtigen, denselben eine Sonderstellung zu geben, da eine in antigener Beziehung sehr innige Verbindung zwischen diesen Virusarten und den von ihnen angegriffenen Zellen zu bestehen scheint (s. näheres in Übersichten von O. THOMSEN, ENGELBRETH-HOLM), ein Verhalten, das man nicht von anderen Virusarten kennt.

Während kaum ein Zweifel daran herrscht, daß jedenfalls einige der größten filtrablen Virusarten, die 200—300 $m\mu$ groß sind, als selbständige, lebende Wesen, als „Submikroben“, betrachtet werden müssen, steht es etwas anders mit den mittelgroßen Virusarten (etwa 75—100 $m\mu$), zu denen Geschwulst- und Leukosevirus gehören, und namentlich mit den ganz kleinen Virusarten, die nur 10 bis 50 $m\mu$ an Größe messen, was besagen will, daß sie von der gleichen Größenordnung wie große Eiweißmoleküle sind. Diese Größen sind übrigens teils durch Ultrazentrifugierung (LEDINGHAM und GYE, AMIES) und teils durch Filtrierung durch graduierte Kollodiummembranen (ELFORD, ANDREWES) bestimmt worden. Es ist oft angeführt worden, daß allein schon die sehr geringe Größe dieser Virusarten stark gegen die Wahrscheinlichkeit spricht, daß sie selbständige, lebende Wesen sein könnten. Nun sei darauf hingewiesen, daß unsere Auffassung des Begriffes „lebend“ auf einer Reihe von „Lebens“funktionen begründet ist, zu deren Ausübung der Organismus imstande sein muß, damit er von uns als lebend bezeichnet wird; die Grenze zwischen lebend und nicht-lebend kann man sich daher sehr wohl als unscharf vorstellen, da sich annehmen läßt, daß gewisse Organismen einzelne oder mehrere der allgemein als solche anerkannten Lebensäußerungen besitzen, ihnen aber andere fehlen. Gerade zu dieser Gruppe scheinen viele Virusformen zu gehören. Von einem solchen Gedankengang aus hat LAIDLAW die äußerst interessante Theorie entworfen, daß die Geschwulstvirusformen (und andere Virusarten) als streng obligate, parasitäre Organismen aufzufassen sind, die zwar lebend seien, die aber, um ihre Funktionen zu entfalten (z. B. sich zu vermehren), in einer „infizierbaren“ Zelle Aufenthalt nehmen müssen, von welcher dann diese mehr oder weniger „defekten“ Organismen die ihnen selbst fehlenden Funktionen „entleihen“. Zwar kann man von dieser Hypothese aus ein Virus, das isoliert außerstande ist, sich zu teilen, und das keinen nachweisbaren Stoffwechsel hat, als einen lebenden Organismus betrachten, obschon es nur in einer bedingten Form „lebend“ wird; aber es erscheint doch trotz allem zweifelhaft, ob ein Virus wie das Mosaikkrankheitsvirus, das als ein kristallinischer Proteinstoff mit einer Partikelgröße von etwa 25 $m\mu$ hergestellt wurde (STANLEY, BAWDEN und PIRIE), selbst nach LAIDLAWs Theorie noch als lebend bezeichnet werden kann, ohne die Grenze für den Begriff Leben so weit nach unten zu verschieben, daß relativ einfache, physikalisch-chemische Prozesse auch als „Leben“ betrachtet werden müßten, was aber eine Überschreitung des Begriffes „lebend“ bedeuten dürfte.

Nach einer anderen Auffassung von der Natur des Leukosevirus handelt es sich um Produkte (Stoffwechselprodukte?) der kranken Zellen, die sich durch eine Art Autokatalyse in den Zellen „vermehren“ [MURPHY, CLAUDE, JÁRMAI (1), ENGELBRETH-HOLM und ROTHE MEYER (1)]. Auch diese Auffassung ist noch ständig nur hypothetisch, aber sie scheint eine zwanglosere Erklärung für die auffällige Zellspezifität dieser Virusformen zu gewähren sowie auch für ihre

schon oben besprochenen, eigentümlichen Immunitätsverhältnisse, die auf eine nahe Verwandtschaft zwischen dem Virus und der Zelle, in der es vorkommt, hindeuten. Diese Fragen, von denen man sagen muß, daß sie von fundamentaler Bedeutung sind, sind immer noch unbeantwortet oder nur hypothetisch beantwortet. Die zahlreichen Diskussionen der letzten Jahre über diese Themen haben zwar interessante Gedankengänge und Beobachtungen, aber nichts entscheidend Neues erbracht.

Über die chemische Natur der Hühnerleukose- und -sarkomvirusarten, über die lange Zeit Uneinigkeit geherrscht hat, sind mehrere Arbeiten erschienen. Von neueren Autoren seien SPROUL, STEVENS und JOBLING genannt, die durch Lipoidextraktion von getrocknetem, gefrorenem ROUS-Sarkomgewebe zu dem Resultat kamen, daß das Virus lipoider Natur sei. Ähnliche, von FRÄNKEL und MAWSON, POLLARD und AMIES, POLLARD, LEVINE und BAUMANN ausgeführte Versuche zeigten indessen, daß sich das Virus zwar in der lipoiden Fraktion unter gewissen Versuchsbedingungen vorfand, daß es aber durch Filtration von dem Lipoid geschieden werden kann, sowie daß es unter passenden Bedingungen im Residuum zurückbleibt und sich nicht mit den Lipoiden extrahieren läßt, weswegen nun seine Proteinnatur angenommen wird. Gewaschenes und getrocknetes ROUS-Sarkomvirus besteht nach POLLARD aus Protein, doch mit einer geringen Beimischung von Lipoid, das möglicherweise eine Verunreinigung ist, möglicherweise aber auch ein „essential constituent of an organized system“.

Obschon es nicht gelungen ist, diese Virusformen endgültig zu isolieren, muß man es doch für am wahrscheinlichsten halten, daß sie von Proteinnatur sind. Es wurde schon erwähnt, daß gewisse Pflanzenkrankheiten von Virusarten hervorgerufen werden, welche als hochmolekuläre, kristallinische Proteine hergestellt worden sind, und es ist in diesem Zusammenhange von Interesse, daß BEARD und WYCKOFF (1) in ähnlicher Weise einen hochmolekulären Protein-stoff aus virusbedingten Kaninchenpapillomen isoliert haben, einen schweren Protein-stoff, der normalerweise nicht im Kaninchengewebe vorkommt und der die Geschwulst in Dosen von 10^{-7} bis 10^{-8} g auf gesunde Tiere zu überführen vermag. Obschon ein direkter Vergleich noch auf zu lockerer Grundlage ruht, sei doch erwähnt, daß das Hühnerleukosevirus, dessen Natur in Wirklichkeit noch unbekannt ist, sich in mehreren Punkten wie dieses Geschwulstvirus verhält, das sich, wie erwähnt, anscheinend als ein schwerer Protein-stoff isolieren läßt. Zum Beispiel haben die beiden Krankheitserreger gewisse immunologische Züge gemeinsam, ebenso wie sie sich beide durch eine große Resistenz gegenüber Schwankungen in der Wasserstoffionenkonzentration auszeichnen. Sie werden nämlich erst bei stark saurer (p_H 2—3) oder stark alkalischer (p_H 10—13) Reaktion zerstört, indem bei diesen Reaktionen das aus dem Kaninchenpapillom isolierte „Virusprotein“ plötzlich gespalten wird [BEARD und WYCKOFF (2)].

Die Vermutung, daß die Leukosevirusformen (und eventuell andere Geschwulstvirusarten) als pathologische Proteinprodukte kranker Zellen aufzufassen seien, in denen sie „sich vermehren“ oder noch besser durch einen mit Autokatalyse vergleichbaren Prozeß reproduziert werden, findet vielleicht eine Stütze in Beobachtungen von CASPERSEN und SCHULTZ, die bei Untersuchungen an den Riesenchromosomen von *Drosophila* fanden, daß in Verbindung mit der Gen-Reproduktion bei der Zellteilung eine Nucleinsäuresynthese vor sich

geht. Es sollen hier selbstreproduzierende Nuclein- und Thymonucleinmoleküle vorliegen, deren „Vermehrung“ von den Autoren mit der „Vermehrung“ der Virusarten und Bakteriophagen (die übrigens auch gerade Nucleinsäure enthalten) verglichen wird; man kann also unter normalen Verhältnissen in den Zellen einen Prozeß zum Ausdruck kommen sehen, der die „Vermehrung“ eines Virus zu erklären vermag, ohne daß man zu der Annahme genötigt ist, diese Vermehrung rühre von selbständigem „Leben“ her.

Eine andere Frage von womöglich noch schwierigerer Natur ist die nach der Wirkungsweise der geschwulst- und leukoseerzeugenden Virusformen. Es ist nicht gelungen, direkte Beobachtungen von irgendwelcher Bedeutung über diese Frage zu machen, so daß unsere Vorstellungen auf diesem Gebiete sozusagen nur spekulative sind.

Wie die erste Leukosezelle in einem Falle von z. B. Hühnerleukose entsteht, welche endogenen und exogenen Faktoren zusammentreffen müssen, damit eine manifeste Leukose das Resultat wird, ist bis auf weiteres unbekannt, wenn man von den verstreuten Aufschlüssen absieht, welche Versuche mit anderen Tierleukosen z. B. über die Bedeutung der Erbllichkeit ergeben haben. Es ist möglich, daß die Aufklärung dieser Frage über den spontanen Beginn der Krankheit sich als innig mit dem Verständnis der Virusnatur verknüpft erweisen wird; es ist aber auch möglich, daß sich zeigen wird, daß das Virus nur eine von vielen (endogenen oder exogenen) Einwirkungen ist, die jede für sich (oder alle zusammen) imstande sein mögen, Leukose zu erzeugen. Es ist ebenfalls ungeklärt, in welcher Weise Hühnerleukosevirus nach seiner Einführung in einen gesunden Organismus Veränderungen der gleichen Art hervorruft wie in dem Tier, aus dem es stammt.

Man hat die Wirkung der Leukose- und Geschwulstvirusformen mit derjenigen gut definierter, carcinogener Kohlenwasserstoffe verglichen. Möglicherweise ist dieser Vergleich berechtigt, obschon eine Reihe Umstände auf wesentliche Unterschiede hindeuten scheinen, von denen wohl der wichtigste ist, daß das Virus während des Wachstums der Geschwulst in schnellem Tempo reproduziert wird, was der geschwulsterzeugende Kohlenwasserstoff nicht tut. Ebenso besteht unzweifelhaft ein Unterschied darin, daß z. B. Hühnerleukosevirus weit rascher wirkt als die Kohlenwasserstoffe, obgleich dieser Unterschied sich vielleicht nur als ein Grad- und nicht als ein Wesensunterschied erweisen wird.

Sowohl die Geschwulstvirusarten als auch die carcinogenen Kohlenwasserstoffe sind in Beziehung zu den Organisatoren gesetzt worden, welche von SPEMANN und seiner Schule nachgewiesen und näher untersucht wurden, und die von der größten Bedeutung bei der Inangangsetzung des Wachstums und der Differenzierung im Fetus sind (WADDINGTON, NEEDHAM).

Solche äußerst interessanten Erwägungen, die noch im wesentlichen nur auf theoretischer Grundlage beruhen, wurden durch verstreute Beobachtungen bei Experimenten gestützt, Beobachtungen, die zwar noch zu keinem klaren Ganzen gesammelt werden können, die aber jedoch auf die Möglichkeit hindeuten, daß man hier vor Wegen steht, welche in der Zukunft zu interessanten Fortschritten auf diesen noch sehr dunklen Gebieten führen können.

VII. Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma^{1,2}.

Von

H. W. BANSI-Berlin-Reinickendorf.

Mit 4 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
I. Einleitung	313
II. Symptomatologie	314
III. Kasuistik	326
a) Weltschrifttum	326
b) Eigene Fälle	331
IV. Ätiologie bzw. führendes Initialsymptom	339
V. Pathogenese	341
a) Einwirkungen des Schilddrüsenhormons auf den Muskelstoffwechsel	341
b) Beziehungen zur Myasthenie	355
c) Die Rolle des Thymus und der Nebennieren in der Pathogenese der thyreotoxischen Krise	358
VI. Prognose und Therapie	362
VII. Anhang. Adynamischer, myasthenischer Basedow	368
VIII. Schlußbetrachtung und Zusammenfassung	370

Literatur.

- AALSMEER, W. C.: Über den Einfluß der Lugollösung auf den Adrenalineffekt bei Basedow und Beriberi. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 2111; s. a. **1932 I**, 363.
- AALSMEER u. WENCKEBACH: Herz und Kreislauf bei der Beriberi-Krankheit. Berlin u. Wien 1929.
- ABELIN, I.: Über die medikamentöse Anwendung des A-Vitamins bei der Hyperthyreose. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 II**, 1106, 1107.
- u. P. KÜRSTEINER: Über den Einfluß der Schilddrüsensubstanzen auf den Fettstoffwechsel. *Biochem. Z.* **198**, 19 (1928).
- u. W. SPICHTIN: Über den Einfluß der Schilddrüsensubstanzen auf den Gesamtkreatininhalt der Leber und des Muskels. *Biochem. Z.* **228**, 250 (1930).
- u. R. VUILLE: Über regulatorische Vorgänge bei der experimentellen Hyperthyreose. *Endokrinol.* **2**, 248 (1928).
- ADLER, HERBERT: (1) Thymus und Myasthenie. (61. Tagg dtsch. Ges. Chir. Berlin, Sitzg v. 31. März bis 3. April 1937.) *Arch. klin. Chir.* **189**, Kongreßber., 529—532 (1937).
- (2) Physiologie und Pathologie des Thymus. Eine klinisch-experimentelle Studie. *Dtsch. Z. Chir.* **250**, 614—649 (1938).
- ALAJOUANINA, TH., G. BOUDIN et R. MARIE: Sur l'association de Maladie de Parkinson proencéphalitique et de Maladie de Basedow. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. 48, 1703.
- ASSMANN, H.: Leber und Milz bei Morbus Basedow. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 221.

¹ Aus der Inneren Abteilung des ERWIN LIEK-Krankenhauses Berlin-Reinickendorf.

² Herrn Geheimrat FRIEDRICH V. MÜLLER in Verehrung zugeeignet.

- AUERBACH, L.: Ein Fall von Myasthenia gravis mit Thymustumor. *Z. klin. Med.* **114**, 388 (1930).
- BAADER, E. W.: Kohlenoxydbasedow. *Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.* **7**, 227 (1936).
- BANFORD, J.: Intravenous Jodin in preoperative treatment of hyperthyroidism. *Amer. J. Surg.* **33**, 249 (1936).
- BANSI, H. W.: (1) Thyreotoxikosen. Herzneurosen und moderne Kreislauftherapie. IX. Fortbildungslehrg. Bad Nauheim, 16.—18. Sept. 1932, S. 36—49.
- (2) Die Jodbehandlung des Basedows und der Thyreotoxikosen vor und nach der subtotalen Schilddrüsenresektion. *Med. Welt* **1934**, Nr 28.
- (3) Die Hyperthyreosen. *Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. III*, S. 191—235. 1935.
- (4) Die Grenzen der inneren Behandlung der Hyperthyreose. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 716 bis 719.
- (5) Thyreotoxische Krise, thyreotoxisches Koma. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 241.
- BARTLETT, W.: Dynamic tests in thyreotoxicosis. *Endocrinology* **22**, 543 (1938).
- BAUER, J.: Grundumsatz und Hyperthyroidismus. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1763—1766.
- BAYLEY, R. H.: Thyroid crisis. *Surg. etc.* **54**, 45 (1934).
- BEAVER, D. C. and PEMBERTON: The Pathologic Anatomy of the Liver in exophthalmic goiter. *Amer. int. Med.* **7**, 687 (1933).
- BENOIT: Disk.bem. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**.
- BERG, HERMANN: Über den Herzmuskelstoffwechsel bei Hyperthyreose und seine Beeinflussung durch Vitamin C. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **185**, 359 (1937).
- BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1936.
- BERNHARDT, H.: (1) Zur Frage der Nebennierenrindenextrakte. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1934**, 343.
- (2) Bemerkungen über die Arzneibehandlung der Hyperthyreosen. *Med. Klin.* **1938 I**, 285—289.
- BIEL, G.: La mort subite par arrêt du coeur dans la maladie de Basedow. *Ann. Méd.* **13**, No 6, 593—602 (1923). — Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **32**, 85 (1924).
- BIER, A.: Der Jodstoffwechsel des Morbus Basedowii sowie die Erklärung der postoperativen Reaktion nach Thyreoidektomie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 819.
- u. W. ROMAN: Das Wesen des postoperativen Shocks beim Morbus Basedowii nach Thyreoidektomie. *Z. klin. Med.* **118**, 15 (1931).
- BIERMANN u. SCARAPNOW: Zur pathologischen Anatomie der Myasthenie. *Z. Neur.* **118**, 115 (1928).
- BIRCHER: Zur Pathologie der Thymus. III. Experimenteller Morbus Basedowii und Beziehung der Thymus zur Schilddrüse. *Dtsch. Z. Chir.* **182**, H. 3/4, 229—267 (1923).
- BODANSKY and DUFT: Nitrogen and creatine metabolism in relation to environmental temperature and thyroid function. *Endocrinology* **20**, 822 (1936).
- u. MEYER: The effect of thyroid and thyroxine on the concentration of creatine in the heartmuscel, liver and testes of albino rates. *J. of biol. Chem.* **109**, 615 (1935).
- u. PILCHER: Herz Kreatinreserve. *Arch. inn. Med.* **59** (1934).
- BÖGER, A. u. K. WETZLER: Über den Mechanismus der Störung der Schilddrüsenfunktion des Menschen. *Z. exper. Med.* **102**, 134 (1938).
- BÖSL, O.: Über die Einwirkung von Thyroxin auf den Glykogengehalt des Skelettmuskels und der Leber bei Meerschweinchen. *Biochem. Z.* **202**, 299—319 (1928).
- BOOTHBY: Das Thyreoidproblem. *Endokrinol.* **3**, 1—28 (1929).
- W. M.: The use of iodine in exophthalmic goiter. *Endocrinology* **8**, 727—745 (1924).
- BRAIN, W. RUSSELL: Commentary. (H. J. STARLING, C. S. DARKE, B. W. HUNT and W. RUSSELL BRAIN: Two cases of GRAVES' disease with muscular atrophy.) *Guy's Hosp. Rep.* **88**, 125—128 (1938).
- Exophthalmic ophthalmoplegia. With a Pathological report on the ocular Muscles and Thyroid glands by HUBERT M. TURNBULL. *Quart. J. Med.*, N. s. **7**, Nr 26 (1938).
- BREITNER, B.: Die Erkrankungen der Schilddrüse. Wien: Julius Springer 1928.
- BRENTANO, C.: (1) II. Die Beziehungen zwischen Kreatinurie und Muskelglykogen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **155**, 21 (1930); **157**, 125 (1930).
- (2) Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen. III. Mitteilung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **163**, 156 (1932).
- (3) Über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen beim Menschen. *Z. klin. Med.* **120**, 249 (1932).

- BRENTANO, C.: (4) Zur klinischen Bedeutung der Kreatinurie. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 699.
- BRUNS: Zur Symptomatologie des Morbus Basedowii. Z. Psychiatr. **60**, 751 (1903).
- BÜHLER, F.: Über den Einfluß der Sexualhormone auf Kreatinstoffwechsel. Z. exper. Med. **86**, 638 (1933).
- BÜRGER, M.: Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel des Menschen und seine Störungen. Klin. Wschr. **1923 I**, 33, 87.
- BURGER: Über Thyreotoxikose mit spinalen Symptomen. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 355 (1928).
- CANDIA, S. DE: Sul valore fisiologico della corteccia surrenale e sul suo uso clinico. Endocrinologia **4**, 16 (1929). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 485 (1929).
- CARNOT, P. H., M. RUDOLF et P. VÉLAN: La forme galopante de la maladie de BASÉDOW. Presse méd. **1932 I**, 276.
- CHARVÁT, J. u. K. SILINK: Beitrag zum Problem der Basedowschen Adynamie. Wien. med. Wschr. **1934 I**, 568.
- CHVOSTEK, F.: Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Berlin: Julius Springer 1917.
- COHEN u. FIERMAN: Stoffwechsel, Kreislauf und biochemische Veränderungen bei der experimentellen Hyperthyreose bei Schizophrenie. Endokrinol. **22**, 548.
- COHEN, S. J. and Fr. H. KING: Relation between myasthenia gravis and exophthalmic goiter. Arch. of Neur. **28**, 1338 (1932).
- CRAMER, W. and KRAUSE: Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland. — The effect of thyroid feeding on the glycogen-content of the liver and on the nitrogen distribution in the urine. Proc. roy. Soc. Lond. B **86**, 550 (1913).
- CRILE: Management of the patient with hyperthyroidism. Pre- and postoperative care. Surg. Clin. N. Amer. **16**, 1051 (1936).
- CURSCHMANN, H.: Über schwere Magenstörungen und Gelenkerkrankungen bei Morbus Basedow. Dtsch. Z. Chir. **192**, 13—27 (1925); s. a. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 425.
- DANIELS, L.: Exophthalmus in GRAVES' disease. Acta med. scand. (Stockh.) **95**, 539 (1938).
- DARKE, C. S. and B. W. HUNT: GRAVES' disease with muscular atrophy cured by thyroidectomy. (H. J. STARLING, C. S. DARKE, B. W. HUNT and W. R. RUSSELL BRAIN: Two cases of GRAVES' disease with muscular atrophy. II.) Guys Hosp. Rep. **88**, 121—125 (1938).
- DAVID, CORNEL: Experimentelle Untersuchungen über den Antagonismus zwischen Vogan und Thyroxin mit Beobachtungen über die Thyroxinwirkung auf das Herz. Z. exper. Med. **104**, 397—404 (1938).
- DEFAUW, J.: Sur les variations du glycogène cardiaque chez l'animal en hyperthyroïdie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 228—230 (1930).
- DENIS, W.: The influence of the protein intake on the excretion of creatine in man. J. of biol. Chem. **30**, 47 (1917).
- DENNING: Disk.bem. Med. Klin. **1939 I**, 65.
- Über die innere Behandlung des Morbus Basedow und ihre Grenzen. Med. Klin. **1939 I**, 237.
- EHNER, A.-W., Z. LUCZYNSKI et A. M. SCHEPS: Sur la thyroxinémie normale chez l'homme et chez l'animal. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1714 (1934).
- W. RYCHLIK et M. SCHEPS: L'hyperthyroxinémie dans la thyreotoxikose. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 533 (1934).
- EIMER, K.: Studien über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel. III. Beziehungen der Kreatinkörperausscheidung zu Stoffwechsel und Schilddrüsenfunktion. Z. exper. Med. **77**, 455 (1931).
- ELSE: The treatment of the desperate goiter patient. Amer. J. Surg., N. s. **6**, 24 (1929).
- EPPINGER, G.: Über den Energiestoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit. Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 289.
- ÉTIENNE: Pigmentbildung, addisonähnliche Bilder beim Basedow. Unterfunktion der Nebenniere beim Basedow. Beziehung zum Schwefel-Eiweißstoffwechsel. La Pigmentation à type addisonien dans la maladie de BASÉDOW. Essai de pathogénie. Rev. franç. Endocrin. **6**, 199.
- FAHR, TH.: Die Diagnose des Morbus Basedow auf dem Sektionstisch. Schweiz. med. Wschr. **1938 II**, 821—823.
- FELDMANN, L. u. A. WILHELM: (1) Über die Kreatininausscheidung bei Basedowkranken. Med. Klin. **1927 II**, 1856.
- — (2) Weitere Untersuchungen über die Kreatininausscheidung bei Basedowkranken. Med. Klin. **1928 II**, 1987.

- FENZ, E. u. F. ZELL: Zwischenhirnmarkose. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1133.
- FENZ, EGON u. KARL UIBERRAK: Über die Wirkung der Zwischenhirnmarkose auf Blutjod bei Morbus Basedow. *Wien. Arch. inn. Med.* **30**, 135—146 (1937).
- FISCHBACH, H. u. A. TERBRÜGGEN: Über die Wirkung von Vitamin C, thyreotropem Hormon und Thyroxin auf das Leberglykogen und die Schilddrüse sowie ihre gegenseitige Beeinflussung. *Virchows Arch.* **301**, 186—203 (1938).
- FISCHER u. ÖHME: Kreatinurie. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1453.
- FISCHER, J. F.: The Roentgen treatment of Morbus Basedowii. *Acta radiol. (Stockh.)* **1**, 179 (1922).
- FOLIN: A theory of protein metabolism. *Amer. J. Physiol.* **13**, 117 (1905).
- FORSCHBACH: Kreatininausscheidung bei Krankheiten. *Arch. f. exper. Path.* **58**, 112 (1908).
- FRAZIER, CH.: Carbohydrate metabolism in relation to postoperative crisis in hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 378 (1931).
- FRIEDMANN and KANZER: Thyreotoxicosis with psychosis. *J. nerv. Dis.* **85**, 30 (1937).
- GEBELE: Thymus persistens bei Morbus Basedow. *Brunns' Beitr.* **70**, 20 (1910).
- GENTZEN, G. u. TH. MOHR: Experimenteller Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Vitamin B₁ und Schilddrüse. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1243—1245.
- GIORDANO, A. S.: The frequency of thymic hyperplasia in toxic and non-toxic goiters. *J. Indiana med. Assoc.* **16**, Nr 11, 362—366 (1923). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **35**, 248 (1924).
- GOETSCHE and BROWDER: The intravenous administration of glucose solution in the treatment of acidosis following thyroid operations. *N.Y. State J. Med.* **22**, 469 (1922).
- GOETTE, K.: Über Schädigung nach Bestrahlung von Morbus Basedowii. *Fortschr. Röntgenstr.* **39**, 111 (1929).
- GOODRICH, CH.: Postoperative thyreotoxicosis. *Amer. J. Surg., N. s.* **13**, 9 (1931).
- GOLD, E.: Myasthenia gravis und Thymustumor. *Wien. klin. Wschr.* **1931 I**, 694.
- GOLDFLAM: Weiteres über die asthenische Lähmung nebst einem Obduktionsbefund. *Zbl. Neur.* **21**, 97 (1902).
- GOLDSCHIEDER: Über Basedowsche Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 I**, 335, 371.
- GORDON, ELLMERS-SEVRINGHAUS u. M. STARK: Die Verwendung von Nebennierenrindenpräparaten bei der Astheniebehandlung. *Endokrinol.* **22**, 45 (1938).
- GREENE, EARLE I. and J. MAJOR GREENE: Thyroid crisis. *Ann. Surg.* **95**, 537—543 (1932).
- GROS, W.: Über den Einfluß von Glykokoll auf die Kreatinurie bei Morbus Basedow. *Arch. Verdgskrkh.* **57**, 177 (1935).
- GÜLZOW, MARTIN: Zur Röntgenbehandlung Basedowkranker (Bericht über 2 Todesfälle unter der Bestrahlung). *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 853—855.
- GUHR: Über die Adynamie und den Watschelgang Basedowkranker. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**, 155.
- GUTZIT, K. u. G. W. PARADE: Blutjodstudien. IX. Mitteilung. Zur Frage der postoperativen Reaktion nach Schilddrüsenresektion. *Z. klin. Med.* **135**, 172—186 (1938).
- HABERER, H. v.: Zur chirurgischen Behandlung des Morbus Basedow. *Dtsch. Z. Chir.* **242**, 79 (1934).
- HAENDEL, M. u. A. MUNILLA: Studien über den Stoffwechsel des Herzmuskels. I. Mitt.: Über das Herzglykogen. *Biochem. Z.* **212**, 35—46 (1929).
- HEDRICH, W.: Kreatinstoffwechsel bei Morbus Basedow und Hyperthyreosen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 27 (1931).
- HENDERSON, Y.: Die Bedeutung des Muskeltonus beim postoperativen Shock. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1938**, 121.
- HENSCHEN, C.: XIII. Zur Chirurgie des Morbus Basedow. (Aussprachevortrag zum 2. Hauptreferat SAUERBRUCH-Berlin: Die Chirurgie des Morbus Basedow.) *Arch. klin. Chir.* **167**, 413—425 (1931). *Verh. dtsh. Ges. Chir.*, 55. Tagg **1931**.
- HEUER, GEORGE J.: The cerebral nerve disturbances in exophthalmic goitre. *Amer. J. med. Sci.* **151**, 339—351 (1916).
- HITZENBERGER, K.: Über die Bedeutung des diastolischen Blutdruckes für die Beurteilung der Hyperthyreosen. *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 711.
- HODGSON and LEWIS: Physical development and the excretion of creatine and creatinine by women. *Amer. J. Physiol.* **87**, 288 (1928).
- INGHAM, S. D. and NIELSEN: Thyroid psychoses. Difficulties in diagnosis. *J. nerv. Dis.* **74**, 271 (1931).
- ISEKE, C.: Kreatinstoffwechsel und Schilddrüse. *Mtschr. Kinderheilk.* **21**, 337 (1921).

- JAGIE, N. v. u. K. FELLINGER: Die endokrinen Erkrankungen, ihre Klinik, Pathologie und Therapie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- KAPPIS: Über Gehirnnervenlähmungen bei der Basedowschen Krankheit. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **22**, 657 (1911).
- KENDALL: Adrenal cortex extract. J. amer. med. Assoc. **105**, 1486 (1935).
- KEPLER and W. M. BOOTHBY: Creatinurie in hyperthyroidism. Amer. J. med. Sci. **182**, 476 (1931).
- KESSEL, L. and H. TH. HYMAN: Exophthalmic goiter (GRAVES' syndrome) and involuntary nervous system XI. Causes of death, with especial reference to pathogenesis and treatment by thyroxin of „acute crises“. J. amer. med. Assoc. **84**, Nr 23, 1720—1722 (1925).
- KLEIN, FR.: Über das Verhältnis zwischen Schilddrüse und Thymus. Virchows Arch. **301**, 736—745 (1938).
- KLIEN, H.: (1) Über die Bedeutung der bei Morbus Basedowii im Zentralnervensystem nachgewiesenen pathologisch-anatomischen Befunde. Dtsch. Z. Nervenheilk. **25**, 431 (1904). — (2) Über striopallidäre und bulbäre Symptome bei Basedow. (Encephalopathia thyreotoxica?) Mschr. Psychiatr. **65**, 138 (1927).
- KLOSE, HEINRICH u. ALEXANDER HELLWIG: Der thymogene Basedow. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Altersbasedow. Arch. klin. Chir. **128**, H. 1/2, 175—182 (1924). — Neue deutsche Chirurgie, Bd. 3, S. 222.
- KREUZWENEDICH VON DEM BORNE, G. A.: Die Therapie der Addison'schen Krankheit mit Nebennierenrindenextrakten. Z. klin. Med. **125**, 248—266 (1933).
- KROTOSKI: Encephalopathische Komplikation der Basedowschen Krankheit. Klin. Wschr. **1934 II**, 1024.
- KUGELMANN: Über Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beim Morbus Basedow. Klin. Wschr. **1930 II**, 1533.
- LAHEY: (1) The crisis of exophthalmic goiter. New. England J. Med. **199**, 255 (1928); s. a. **213**, 475 (1935). — (2) Apathetic thyreoidismus. The Menagement of severe and atypical hyperthyreoidism. Ann. int. Med. **5**, 1123 (1932).
- LAUTERBACH, W.: Über 20 Fälle von Basedowcoma. Inaug.-Diss. Berlin 1939.
- LERMAN, J.: Jodine response and some other factors in there relation to mortality in thyreotoxicosis. New England J. Med. **217**, 1041 (1937).
- LIEB u. ZACHERL: Untersuchung über den Kreatin- und Kreatininstoffwechsel. Hoppe-Seylers Z. **223**, 169 (1934).
- LINNEWEH, FR. u. W. LINNEWEH: (1) Über Fehlerquellen der colorimetrischen Kreatinbestimmung nach dem FOLINSCHEN Prinzip. Klin. Wschr. **1934 I**, 589. — — (2) Über Fehlerquellen der colorimetrischen Kreatinbestimmung nach dem FOLINSCHEN Prinzip. II. Mitteilung. Klin. Wschr. **1934 II**, 1581.
- LOESER, A.: Hyperthyreosen und thyreotropes Hormon. Klin. Wschr. **1937 I**, 913.
- MADDOCK, WALTER G., SVEND PEDERSEN and FREDERICK A. COLLER: Studies of the blood chemistry in thyroïd crisis. J. amer. med. Assoc. **109**, 2130—2135 (1937).
- MAJOR, R. H.: Hyperthyroidism associated with acidosis. Med. Clin. N. Amer. **7**, Nr 4, 1065—1068 (1924).
- MARANON, G. D. COTTAGO u. A. CRUZ: Studien über Physiopathologie der Nebenniere. Ann. Méd. int. **4**, 377 (1935).
- MARINE, D. E. BAUMANN and B. WEBSTER: Value of hexuronic acid in the treatment of GRAVES' disease with suprarenal cortex. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 327 (1930).
- MCEWAN, PETER: Clinical problems of thyrotoxicosis. Brit. med. J. **1938**, Nr 4036, 1037—1042.
- MEYERSTEIN, R.: Über das kombinierte Vorkommen von Myasthenie und Basedowscher Krankheit. Neur. Zbl. **23**, 1089 (1904).
- MEYLER, L.: Investigations on the treatment of thyreotoxicosis. Acta med. scand. (Stockh.) **93**, 48—64 (1937).
- MILHORAT, A.: Über die Behandlung der Muskeldystrophie mit Glykokoll. Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 487 (1933).
- MODERN, F. S.: Encephalitis thyreotoxica. Klin. Wschr. **1931 II**, 1359.
- MOOR, DE: Contribution à l'étude de la crise postopérative des hyperthyroïdes. — Impotence du facteur cardiaque. Arch. internat. Méd. expér. **13**, 517 (1938).
- MORAWITZ: Der Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167**, Kongreßber., 359 (1931).

- MÜLLER, F.: Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **51**, 335 (1894).
- MÜLLER, FR. v.: Disk.bem. Verh. Kongreß inn. Med. **1906**, 100.
- MÜLLER, P. u. K. LIVADES: Über die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit Jod und Arsen. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1471.
- NARBESHUBER: Acotämisches Erbrechen bei Hyperthyreosen. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 233.
- NELL, W.: Der operationsgefährdete Basedowkranke. Med. Klin. **1938 II**, 1456.
- NEVIN: A study of the muscle chemistry in myasthenia gravis, pseudohypertrophic muscular dystrophy and myotonia. Brain **57**, 239 (1934).
- NICOLAYSEN, J.: Die prä- und postoperative Jodbehandlung bei Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 616.
- NORTHMAN: Morbus Basedow. Handbuch der Neurologie, Bd. XV, S. 5. 1937.
- OBIDITSCH, ROLFF A.: Beitrag zur Kenntnis der Thymusgeschwülste, im besonderen derjenigen bei Myasthenie. Virchows Arch. **300**, 319—341 (1937).
- OEHME, C.: Zur antithyreoiden Wirkung der Nebennierenrinde. Klin. Wschr. **1936 I**, 512.
- OPPENHEIM: Die myasthenische Pseudoparalyse. Monographie Berlin 1901.
- PALLADIN, A.: Beiträge zur Frage nach dem Zusammenhang von Kreatin- und Kohlehydratstoffwechsel. Biochem. Z. **161**, 139—156 (1925).
- PALMER: The effect of iodine on creatinuria in hyperthyroidism. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 229, 230 (1927).
- PALMER, W., W. CARSON, D. and L. SLOAM: The influence of iodine on the excretion of creatinine in exophthalmic goiter. J. clin. Invest. **6**, 597 (1929).
- PARHON, M.: Sur la teneur en glycogène du foie et des muscles chez les animaux traités par des préparations thyroïdiennes. J. Physiol. et Path. gén. **15**, 75 (1913).
- PATRZEK, FEDOR: Eine atypische Form der Myasthenia gravis pseudoparalytica, kombiniert mit Sklerodermie und Schwäche des Adrenalsystems. Z. Neur., Orig. **63**, 155—162 (1921).
- PEDERSEN, SVEND, WASTER G. MADDOCK and SHERWOOD WINSLOW: Serum potassium in hyperthyroidism. (Serum-Kaliumgehalt beim Hyperthyreoidismus.) J. Labor. a. clin. Med. **23**, 1123—1127 (1938).
- PEMPERTON, J.: Reactions following operations post hyperthyroidism. Amer. Surg. **104**, 507 (1936).
- PERKIN, H. J. and FRANK H. LAHEY: Exophthalmic goiter. Relation between the blood iodine level and the duration of symptoms in three hundred and five cases. Arch. int. Med. **61**, 875—879 (1938).
- PETRÉN, G.: Zur Frage der Basedow-Chirurgie. Chirurg **3**, 241 (1931).
- PLEHWE, H. J. v.: Über die Wirkung des Vitamin C bei thyreotoxischer Kreatinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 145—149 (1938).
- PLUMMER, H. S. and W. M. BOOTHBY: The value of iodine in exophthalmic goiter. Illinois med. J. **46**, 401—407 (1924). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **39**, 564 (1925).
- PRÜFER, J.: Anregung zur Erörterung der Strahlenbehandlung Basedowkranker. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 2187.
- PUGSLEY, L. J., E. M. ANDERSON and J. B. COLLIP: The effect of thyreotropic hormone and of desiccated thyroid upon creatine and creatinine excretion. Biochemic. J. **28**, 1135 (1934).
- RAAB, W.: Morbus Basedow nach Kohlenoxydvergiftung. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1482—1484.
- RANKIN, G.: The pathology of exophthalmic goiter. Brit. med. J. **1896**, 1168.
- RATHCKE, L.: (1) Die Bedeutung des Thymus beim Basedow. I. Thymus und experimentelle Hyperthyreose. Arch. klin. Chir. **190**, 241—253 (1937).
- (2) Die Bedeutung des Thymus beim Basedow. II. Thymus und sog. antithyreoidale Schutzsubstanz. Arch. klin. Chir. **191**, 769—775 (1938).
- REMEN: Kreatinurie und Ovarialfunktion. Z. exper. Med. **81**, 223 (1932).
- RETZLAFF, L.: Über das Vorkommen von Leberschädigung bei Morbus Basedow. Z. klin. Med. **132**, 527—536 (1937).
- REUTER, A.: Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur. Die Beziehungen des Muskels zu den endokrinen Drüsen und Stoffwechselstörungen bei den Myopathien. Erg. inn. Med. **49**, 188—261 (1938).
- RIESE: Basedow und Stammganglien. Klin. Wschr. **1928 II**, 2479.
- RIESSER, O. u. C. BRENTANO: Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie. I. Acidose und Kreatinurie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **155**, 1—20 (1930).

- RISAK: Über die cerebrale Genese des Morbus Basedowii. *Z. klin. Med.* **127**, 96 (1934).
- RISAK, ERWIN: Über die cerebrale Genese des Hyperthyreoidismus. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 623—625.
- RÖDLAND, A. u. E. WANG: Untersuchungen über Blut- und Harnbestandteile bei Thyreotoxikose während der PLUMMERSchen Jodbehandlung. *Acta med. scand. (Stockh.)* **89**, 491 (1936).
- RÖSSLE, R.: Über die Veränderungen der Leber bei der BASEDOWSchen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. *Virchows Arch.* **291**, 1—46 (1933).
- SANGER, B. and BAUMAN: Variations in cases of hyperthyroidism from a clinical, laboratory and therapeutic standpoint. *Med. Clin. N. Amer. (New York number)* **4**, Nr 5, 1393 (1921). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **19**.
- SATTLER: Die Basedowsche Krankheit, Teil I. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1909.
- SAUERBRUCH, F.: Der Morbus Basedow. *Arch. klin. Chir.* **167**, Kongreßber. 332 (1931).
- SCHARFF, IRMGARD: Zur Wirkung des Tyronormans auf die Thyreoidin-Kreatinurie. *Mschr. Kinderheilk.* **70**, 205—207 (1937).
- SCHENK, P.: (1) Der Einfluß der Schilddrüse auf den Kreatin-Kreatinstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **95**, 45 (1922).
— (2) *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1922**, 376.
- SCHERWINSKY: Zur Symptomatologie der BASEDOWSchen Krankheit. *Endokrinol.* **5**, 274 (1929).
- SCHILDKNECHT: Zum klinischen Bild und zur Behandlung des Morbus Basedow. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 707.
- SCHIÖDT, N.: Acute thyrotoxicosis following X-ray treatment of exophthalmic goitre. *Acta med. scand. (Stockh.)* **78**, 485 (1932).
- SCHITTENHELM, A.: Über zentrogene Formen des Morbus Basedowii und verwandter Krankheitsbilder. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 401.
— u. F. BÜHLER: Die Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen, ihr Vorkommen und ihr diagnostischer Wert. *Z. exper. Med.* **95**, 181 (1935).
- u. EISLER: Thyroxin und Zentralnervensystem. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 9.
- SCHÖNBERG, L.: Grenzfall von Morbus Basedowii und Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 738.
- SCHWARZ: Über die Röntgentherapie der BASEDOWSchen Krankheit. *Strahlenther.* **30**, 613.
- SHAFFER, P. A.: (1) Protein Metabolism in Exophthalmic Goiter. *J. of biol. Chem.* **3**, XIII (1907).
— (2) The excretion of Kreatinin and Kreatin in health and disease. *Amer. J. Physiol.* **23**, 1 (1908).
- SHAPIRO, SH.: Further observations on feeding interrenal gland in cases of GRAVES' disease. *Endocrinology* **8**, Nr 5, 666—676 (1924).
- SIEBECK, R.: (1) Über Thyreotoxikosen und BASEDOWSche Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 1, 49.
— (2) Zur Röntgenstrahlenbehandlung Basedowkranker. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1410.
- SIEBERT, W. J. and C. S. LINTON: Comparison of the effects of potassium iodide and of diiodotyrosin upon basal metabolism. *J. of Pharmacol.* **53**, 418—429 (1935).
- SMELSER, G. K.: A comparative study of experimental and clinical exophthalmic. *Amer. J. Ophthalm.*, III. s. **20**, 1189 (1937).
- SOHVAL, ARTHUR R., FREDERICK H. KING and MIRIAM REINER: The creatine tolerance test in the differential diagnosis of GRAVES' disease and allied conditions. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 608—618 (1938).
- STARLING, H. J.: GRAVES' disease with muscular atrophy and ocular paresis cured by thyroidectomy. (H. J. STARLING, C. S. DARKE, B. W. HUNT and W. RUSSELL BRAIN: Two cases of GRAVES' disease with muscular atrophy. I.) *Guy's Hosp. Rep.* **88**, 117—121 (1938).
- STARR, PAUL: The course of hyperthyroidism under iodine medication. *Arch. int. Med.* **39**, 520—535 (1927). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **47**, 433 (1927).
- STEFFEN, F. u. TH. ZOIS: Vitamin A und C im Kohlehydratstoffwechsel bei Hyperthyreose. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **189**, 75—86 (1938).
- STEPPUN, O., N. NAUMOWA u. N. UGAROWA: Chemische und pharmakodynamische Besonderheiten des hyperthyreotischen Herzens. *Klin. Med. (russ.)* **13**, 1285 (1935).
Ref. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1368.

- STRAUSS: (1) Zur Lehre von der neurogenen und der thyreogenen Glykosurie. Dtsch. med. Wschr. **1897 I**, 275, 309.
- (2) Zur Funktionsprüfung der Leber. Dtsch. med. Wschr. **1901 I**, 755, 786.
- (3) Leberfunktionsstörungen bei Morbus Basedowii. Klin. Wschr. **1930 II**, 2441.
- SUNDER-PLOSSMANN: Die Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse und ihre Störungen beim Morbus Basedow. Klin. Wschr. **1934 I**, 364.
- SUTCLIFF, E. R.: An extraordinarily acute case of GRAVES' disease. Lancet **1898 I**, 717.
- TAKAHASHI, Y.: Zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. III. Mitt. Der Einfluß der Schilddrüse und der Epithelkörperchen an dem Kreatinin- und Kreatinstoffwechsel. Okayama-Igakai-Zasshi (jap.) **1926**, 1171—1183. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **45**, 751 (1927).
- THADDEA, S.: Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1936. (S. a. Klin. Wschr., **1935 I**, 295.)
- u. H.-J. RUNNE: C-Vitamin und Schilddrüsenfunktion. Z. exper. Med. **103**, 283—300 (1938).
- THOM, G. W.: Creatine studies in thyroid disorders. Endocrinology **20**, 628 (1936).
- THOMPSON, W. O., S. G. TAYLOR, K. A. MEYER and R. W. MCNEALY: Experiences in treating toxic goiter in a large public hospital. Ann. int. Med. **12**, 217—231 (1938).
- THORN, G. W.: Creatine studies in thyroid disorders. Endocrinology **20**, 628—634 (1936).
- TIETZ, L.: Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica (auf einem Adenom der Nebenniere beruhend). Klin. Wschr. **1924 II**, 1862.
- TRIPOLI, C. J., MCLORD and H. BEARD: Muscular dystrophy, muscular atrophy, myasthenia gravis and strabismus. J. amer. med. Assoc. **103**, 1595 (1934).
- UNTO UOTILA: Über die Schilddrüsenveränderungen bei A-, B-, C- und D-Avitaminosen. Virchows Arch. **301**, 535—546.
- VANOTTI, A.: Basedow als Gewerbekrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 610 (1936).
- VELL, W. H. u. A. STURM: Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925).
- VELHAGEN, jun.: Weitere Beobachtungen über das basedowähnliche Augensyndrom bei Encephalitis. Klin. Wschr. **1932 II**, 2109.
- VOSS, H.: Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1935 I**, 881.
- WANSER, R.: Beitrag zur Frage der Thymushyperplasie bei endokrinen Störungen. Virchows Arch. **301**, 657—667 (1938).
- WEDD, A. M. and H. H. PERMAR: Ophthalmoplegia in GRAVES' disease. Amer. J. med. Sci., N. s. **175**, 733—740 (1928).
- WEGELIN, C.: Schilddrüse. F. HENKE u. O. LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 1—547. 1926.
- WEIGERT, C.: Pathologisch-anatomischer Beitrag zur ERBSCHEN Krankheit (Myasthenia gravis). Neur. Zbl. **20** (1901).
- WEINSTEIN, A. and A. MARLOW: The use of suprarenal cortex in the treatment of disorders of the thyroid gland. Bull. Hopkins Hosp. **52**, 408 (1933).
- WESTPHAL, A. u. A. MEYER: Zur Frage der pathologischen Anatomie der Myasthenia pseudoparalytica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **117/119**, 737 (1931).
- WJNBLADH, H.-J.: (1) Über die thyreotoxischen Krisen und ihre Behandlung, mit besonderer Berücksichtigung der Jodbehandlung. Acta chir. scand. (Stockh.) **79**, 507—538 (1937).
- (2) Über die thyreotoxischen Krisen. Chirurg **1937**, 380—383.
- WISLICKI: Über Regulation des Gewebstoffwechsels. Klin. Wschr. **1932 II**, 1483.
- WITTELS, J.: Über den postoperativen Basedowtod und seine Verhütung. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43**, 388 (1933).
- WÜLLENWEBER: Encephalopathia thyreotoxica. Klin. Wschr. **1931 I**, 775.
- ZONDEK, H.: (1) Basedowcoma. Klin. Wschr. **1930 II**, 1999.
- (2) Die Basedowsche Krankheit. Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. VII, S. 382. 1932.
- (3) Adynamischer Basedow. Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 65—68.
- ZWEIFEL: Gibt es Todesfälle im Anschluß an Basedowbestrahlung? Acta radiol. (Stockh.) **14**, 33 (1932).

I. Einleitung.

Die Probleme der Schilddrüsenphysiologie und -pathologie stehen auch heute noch im Mittelpunkt der ärztlichen Forschung. Neben dem endemischen Kropf ist es vor allem die Hyperfunktion der Schilddrüse in ihren vielgestaltigen Abwandlungen, die nicht nur vom Standpunkt des klinischen Einzelfalls, sondern auch durch die enorme Zunahme der Krankheitsfälle in allen Kulturländern und durch ihre auch heute noch hohe Mortalität von großer, allgemein sozial-medizinischer Bedeutung ist. Wenn auch mit der Einführung der von PLUMMER angegebenen Jodvorbehandlung des Basedow (es sei hier gestattet, Morbus Basedow, Hyperthyreose und Thyreotoxikose als Einheit zu nennen) die grundlegende, entscheidende Wendung in der Gefährlichkeit und damit der Mortalität der Operation gegeben war, so ist doch die Sterblichkeitsziffer des Morbus Basedow noch recht beträchtlich. So berichtet kürzlich MCEVAN, daß die Zahl der Todesfälle an Thyreotoxikosen in England im Jahre 1936 gegenüber den Jahren 1913—1919 ganz erheblich zugenommen habe. Dabei führte im Jahre 1936 in ganz England 276mal der chirurgische Eingriff zum Tode gegenüber 1420 Verstorbenen, die konservativ behandelt waren. Bedenkt man, wieviel schneller und leichter man sich heute zur Operation entschließt, und wieviel mehr Kranke deswegen dem Chirurgen zugeführt werden, so erscheint die Frage wohl berechtigt, den Ursachen des tödlichen Ausgangs vor allem bei der *internen* Therapie nachzugehen und die Möglichkeiten zu prüfen, aus der Kenntnis des Verlaufs der Krankheit rechtzeitig mit Erfolg therapeutisch einzugreifen.

Wir wissen, daß es in erster Linie das Herz ist, das bei längerem Bestehen der Hyperthyreose geschädigt wird, und dementsprechend wird auch von MCEVAN 908mal das Versagen des Herzens als Todesursache angegeben. Trotzdem glaube ich, daß auch in der Statistik MCEVANs für zahlreiche Fälle die eigentliche letzte Todesursache einem anderen Ausgang zuzuschreiben ist, und das Herz sozusagen nur eine Zwischenstation, und zwar die letzte auf dem Weg zum letalen Ausgang dargestellt hat, während der typische Tod des Basedowkranken eine andere Genese hat. Aus meinem klinisch beobachteten Krankengut verstarben von rund 700 Kranken mit Überfunktion der Schilddrüse aus den Jahren 1927—1938, von denen 319 operiert, die restlichen rein konservativ behandelt worden waren, nur 19 Patienten nach der Operation (6,2%) gegenüber 37 nach nur konservativer Behandlung (rund 9%). Von den rein intern behandelten verfielen 32 in einen im folgenden zu beschreibenden, comaähnlichen Zustand, der 25mal tödlich endete. Verfolgen wir das umfangreiche Schrifttum über den Basedow von dem Gesichtspunkt aus, *wie* vor allem der letale Ausgang sich klinisch dargestellt hat, so finden wir hierüber eigentlich recht sparsame Angaben. Schon seit jeher sind zwar sehr akut verlaufende, meist tödlich endende Fälle bekannt. CHVOSTEK sagt in seiner Basedowmonographie (1917), S. 298:

„Die Mortalität des Morbus Basedowii ist zunächst verschieden, je nachdem wir es mit akutem Morbus Basedowii oder mit dem chronisch verlaufenden zu tun haben. In den akuten Fällen mit stürmischem Einsetzen und von Beginn an schweren Erscheinungen mit Psychosen usw. ist die Mortalität eine große. Wenn sie MACKENZIE für diese Fälle mit 30% angibt, so ist diese Zahl gewiß nicht zu hoch . . .

Als Todesursachen, die mit dem Morbus Basedowii in Zusammenhang zu bringen sind, finden wir am häufigsten Erschöpfungszustände des Herzens und Herztod, Erschöpfung durch

hochgradige Abmagerung, anhaltende Durchfälle, unstillbares Erbrechen. In den akuten Fällen finden sich stürmische Erscheinungen und finale Temperatursteigerungen, ohne daß bei der Autopsie ein Befund zu erheben wäre (WEST). Seltener ist der letale Ausgang bedingt durch psychische Störungen . . .“

Im Schrifttum der letzten Jahre ist unter der Bezeichnung „thyreotoxische Krise“ (BOOTHBY und PLUMMER, GOETSCH, LAHEY, GREENE und GREENE, BALEY, NICOLSEN, WJINDBLADT), „Encephalopathia thyreotoxica“ (KLIEN, WÜLLENWEBER) oder in besonders ausgeprägter Form als „Basedowcoma“ (H. ZONDEK) bzw. „Thyroid storms“ (BAYLEY) eine klinisch ziemlich vielgestaltige Komplikation des Basedows beschrieben worden, die sich im Verlauf einer Thyreotoxikose entwickeln kann und fast stets letal endete, wenn nicht energisch und frühzeitig eingegriffen wurde. Dieser Zustand setzt gelegentlich auch bei bisher leichten Fällen oder larvierten Formen der Thyreotoxikose so stürmisch ein, daß dem weniger Erfahrenen die Beziehungen dieses Krankheitsbildes zur Thyreoidea verborgen bleiben. Andererseits ist der Verlauf so typisch, daß er ähnlich wie das Coma diabeticum meines Erachtens frühzeitig erkannt und durch unsere Behandlungsmöglichkeit in seinen Anfangsstadien aufgehalten werden kann und *muß*, denn — auch hier ist wieder der Vergleich zum diabetischen Coma angebracht — ist der comatöse oder kritische Zustand erst in seiner vollen Höhe erreicht, gelingt es kaum mehr, den letalen Ausgang zu vermeiden.

II. Symptomatologie.

Bei der Beschreibung des thyreotoxischen Comas scheint mir besonderer Wert auf die Wiedergabe der Symptome gelegt werden zu müssen, die diesen Zustand eröffnen. Denn im voll ausgeprägten und dann therapeutisch nicht mehr beeinflussbaren Bild ist eigentlich die im Begriff „Coma“ vorliegende Bewußtlosigkeit das weitaus Bemerkenswerteste — ähnlich wie bei jedem anderen „Coma“, sei es nun diabetisch, urämisch —, wenn auch dann noch aus verschiedenen charakteristischen Zügen eine Differentialdiagnose möglich ist. Aber die mehr oder weniger plötzliche Entwicklung dieser lebensbedrohenden Komplikation weist doch zahlreiche Eigenarten auf, die diese Form des Coma von ähnlich kritischen Phasen anderer Krankheitsbilder unterscheiden.

Es sind einige typische Grundsymptome der Thyreotoxikose, aus denen sich der toxische Zusammenbruch in der Regel fortentwickelt: Die *motorische Unruhe* bei gleichzeitiger *Adynamie* (ZONDEK) und, wenn auch weniger häufig, die den Morbus Basedow oft begleitenden *Magen-Darmercheinungen*. Es ist oft erstaunlich, wie viel manche schwer Basedowkranke noch körperlich zu leisten vermögen, getrieben durch die Unrast ihres Zustandes, aber die Mehrzahl der Kranken klagt schon frühzeitig über große Schwäche; sie ist zu körperlichen Leistungen nicht mehr fähig. Der Händedruck, der die charakteristischen weichen Innenflächen, die warme, übermäßig durchblutete, leicht feuchte Haut dem Untersucher offenbart, ist kraftlos; der Gang schlaff und ohne Schwung (GUHR macht auf den Watschelgang der Hyperthyreosen aufmerksam). NORTHMANN betont ebenfalls die Schwäche der Beine, die beim Stehen schon einknicken. FRIEDRICH v. MÜLLER, der die ersten eingehenden Berichte über akut verlaufende schwerste Basedowfälle beschrieb, die dem Bilde des später als Basedowcoma besonders herausgehobenen Zustandes völlig entsprechen, machte anhand ergometrischer Untersuchungen bei Basedowkranken die Feststellung,

daß die rohe Kraft und Ausdauer der Kranken stark herabgesetzt ist. Meist sieht man nun ziemlich plötzlich eine akute Verstärkung dieser geläufigen Störungen. Der Kranke, in der Regel schon bettlägerig, wird zusehends schwächer. Bei allgemein gesteigerter motorischer, oft schon durchzogen mit ans Psychotische grenzender psychischer Unruhe, verbunden mit *hartnäckiger Schlaflosigkeit*, nimmt als erstes Symptom des drohenden toxischen Comas meist die *Sprache* einen *verwaschenen* Charakter an. Sieht man dem Kranken in den Rachen, so



Abb. 1. Pat. während des comatösen Zustandes. (Benommenheit, Sprache bulbar, Schluckunfähigkeit, Kiefer herabgesunken, Adynamie.) (Nach H. ZONDEK.)



Abb. 2. Dieselbe Pat., gebessert bei klarem Bewußtsein, gehobenem Kräftezustand, fast intakter Sprache. (Nach H. ZONDEK.)

gewahrt man eine auffallend purpurrote, trockene Schleimhaut, die an eine beginnende *Angina* denken läßt. Die Kranken wühlen sich unruhig im Bett herum, sind zwar anfangs noch gut ansprechbar, haben aber meist schon einen auffallend stieren, ins Leere gehenden, oft angsterfüllten Blick. Ihr Gesichtsausdruck wird verwischt und ist ohne die sonst übliche, eher erhöhte Spannung, obwohl die Kranken meist sehr ängstlich sind. Die Nasolabialfalte ist verstrichen die Mundwinkel hängen schlaff herab, wie dies die Abbildung eines Falles von H. ZONDEK, den ich selbst mit zu beobachten Gelegenheit hatte, in charakteristischer Weise wiedergibt. Der an und für sich schon seltene Lidschlag wird noch spärlicher, so daß es in schwersten Fällen zur *Keratitis e lagophthalamo* kommen kann. Bei der Einnahme von Nahrung und beim Trinken *verschlucken* sich die Kranken sehr leicht, woraus die Gefahr der Schluckpneumonie erwächst. Wie bei einer echten Myasthenie erlahmen die Muskeln bei wiederholter Zuckung.

So kann man beobachten, wie das Gaumensegel, das sich anfänglich beim „A“-Sagen noch gut hebt, nach einigen Versuchen erschlafft und nur noch schwach gehoben wird. Das durch kurzes, schnell wechselndes Anheben des weichen Gaumens zu artikulierende „R“ kommt nur noch schwach und undeutlich zum Ausdruck. Der Kranke überhaspelt sich in seiner Ausdruckweise wie in der Bildung der Worte. Infolge der zunehmenden Ideenflucht, getrieben von schreckhaften Vorstellungen, fängt er an zu „nuscheln“. Die Arme fallen schwer

herunter, wenn sie angehoben werden. Das Emporstrecken bzw. Ausstrecken der Oberschenkel ist fast unmöglich (Frühsymptom von PLUMMER).

Ein weiteres mit großer Regelmäßigkeit anzutreffendes Symptom, das den eben beschriebenen Beobachtungen zugrunde liegt, ist die Herabsetzung des Muskeltonus, die allgemeine *Hypotonie*. Bei jedem schwer toxischen Zustand beobachtet man, daß die Kranken nicht nur schlaff, „schachmatt“, sondern auch tonuslos werden; man denke nur an eine schwer toxische Pneumonie, an die Sepsis, aber auch an schwere Kreislauf- und Herzschwächen. Trotz der inneren Unruhe, von der diese Kranken getrieben sind, ist der Tonus der gesamten Muskulatur her-



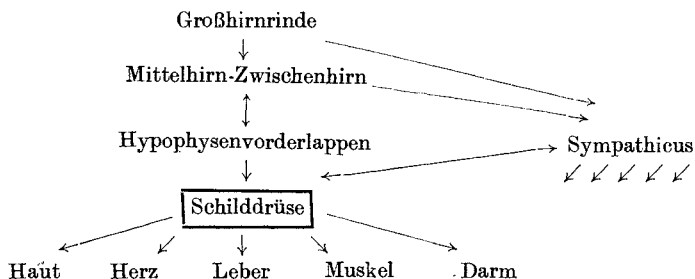
Abb. 3. Dieselbe Pat. 1½ Jahre später geheilt.

abgesetzt, ein Symptom, dem man kürzlich auch beim Kollaps Beachtung geschenkt hat (HENDERSON). Die Muskeln sind auffallend weich und kraftlos, die Haut welk und leicht gerunzelt. In einigen Fällen sind zwar auch katatonische Zustandsbilder beschrieben worden, die dann mehr als Ausdruck der gelegentlich als weitere Komplikation sich einstellenden Encephalopathia thyreotoxica anzusprechen sind.

Auch die hartnäckige Schlaflosigkeit, über die die Basedowkranken im präcomatösen Stadium klagen, und die, wie BAYLEY besonders unterstreicht, sehr häufig ein Coma einleitet, läßt an encephalitische Vorgänge denken. BAYLEY berichtet, daß unter 51 Fällen, die in der thyreotoxischen Krise ad exitum gekommen waren, bei 17 Kranken das auffallendste Symptom der Vorphase die hartnäckige Schlaflosigkeit gewesen sei. Schließlich klagen die Kranken im Anfang oft über sehr starke Kopfschmerzen.

Direkte Ausfallserscheinungen am Zentralnervensystem, wie Auftreten pathologischer Reflexe oder Ausfallen von Haut- und Sehnenreflexen, ist in

unserem Krankengut im Zustand des thyreotoxischen Comas, abgesehen von den letzten Stunden vor dem letalen Ausgang, nicht beobachtet worden. Die von KLIEN unter dem Gesichtspunkt cerebraler Mitbeteiligung zusammengestellten Basedowfälle mit Apoplexien, Lähmungen, so vor allem der Ophthalmoplegie, gehören in der größten Mehrzahl nicht dem Zustandsbild des Basedowcomas an. Mit Recht betont auch BRAIN in einer Übersicht über Augenmuskelbeteiligung beim Basedow die notwendige Trennung *akuter Myopathien* von den chronischen Lähmungen. Auch der cerebrale Basedow, der schon aus theoretischen Gesichtspunkten betreff der cerebralen Genese des Basedows besonders interessiert, und der vor allem von RISAK als postencephalitischer Zustand, außerdem als Folge von CO- bzw. Bleivergiftungen (BAADER, RAAB, VANNOTTI) beschrieben wurde hat nichts mit dem akuten toxischen Zusammenbruch des Basedowkranken zu tun. Diese Formen der Hyperthyreose sind, wie gesagt, vom Standpunkt der Pathogenese von großem Interesse, indem sie den Schluß gestatten, daß primär vom Gehirn aus — wahrscheinlich von bestimmten Zentren des Mittel- und Zwischenhirns (SCHITTENHELM) — ein Basedow ausgelöst werden kann, indem von hier aus als übergeordnetem Zentrum (?) eine Fehlsteuerung des funktionell zusammengehörigen Systems:



erfolgen kann. Man kann sich vorstellen, daß ein von einer der übergeordneten Zentren ausgehender dauernder Reizzustand auf das Erfolgsorgan *Schilddrüse* dieses zu kontinuierlich gesteigerter Tätigkeit anregt. Ob durch die Erkenntnis, daß außerhalb der Schilddrüse gelegene Impulse letztere zur Hypersekretion anregen, um dadurch ein typisches Krankheitsbild, den Basedow oder die Hyperthyreose verursachen, die Bedeutung der Schilddrüse in der Pathogenese der Thyreotoxikosen wesentlich entthronen, erscheint mir zumindest fraglich; sieht man doch aus den Ergebnissen der Therapie, daß alle Versuche in bezug auf ihren Erfolg, wenn sie nicht an der Schilddrüse primär angreifen, gegenüber der operativen Verkleinerung des Inkretorgans weit unterlegen sind. Die Schilddrüse bleibt auch bei zentral ausgelösten Fehlsteuerungen trotzdem der pathologische Multiplikator, den man in seiner Funktion reduzieren wird. Über die Schilddrüse laufen sozusagen als zentraler Umschaltstelle aller Impulse alle funktionellen Bahnen des Stoffwechsels und Kreislaufs, die wir in den so symptomreichen und abwechslungsreichen Bildern des Basedow pathologisch gesteigert sehen. Sie steuert in der Aufgabe einer Befehlsübermittlungsstelle die Intensität eines an und für sich auch ohne ihr Zutun ablaufenden Umsatzes.

Wenn auch Reflexstörungen fehlen, so liegt doch in der zunehmenden Bewußtlosigkeit ein ausreichender Hinweis auf die cerebrale Mitbeteiligung. In

zwei Fällen (ein Fall von WIJNBLADH und eine eigene Beobachtung), in denen der Liquor untersucht worden war, fanden sich zwar keinerlei Veränderungen, die auf ein Durchtreten von Eiweißkörpern in das Gehirnwasser hätten schließen lassen, aber der im Liquor bestimmte Zucker, d. h. besser gesagt, die mittels der HAGEDORN-JENSENSchen Methode erfaßten reduzierenden Substanzen, waren gegenüber der Norm erhöht:

Fall WIJNBLADH Nr. 3 Liquor,,zucker“	108 mg-%,
Fall BLA. (Tabelle 2, Nr. 18)	238 mg-%.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, wie eventuell eine Liquor-Zuckersteigerung pathogenetisch zustande kommen kann, so wäre in erster Linie an eine Steigerung der *Permeabilität der Meningen* zu denken. Hierfür als Erklärung langt aber nur der Wert im ersten Falle aus, da dann Blutzucker und Liquorzucker die gleiche Höhe erreicht haben würden. Die über einen normalen Blutzuckerwert hinausgehende Erhöhung des Liquorzuckers im Falle Nr. 2 ist hierdurch nicht geklärt. Da bisher uns Blutzuckersteigerungen in dem Maße (über 200 mg-%) beim Basedow nicht bekannt sind, muß daher eine allein auf einer Permeabilitätssteigerung beruhende Erhöhung des Liquorzuckers fraglich erscheinen. Da bei der angewandten chemischen Methode nicht nur Zucker, sondern auch im allgemeinen reduzierende Substanzen erfaßt sind, ergibt sich noch die Möglichkeit, daß im Liquor unbekanntere reduzierende Substanzen in vermehrtem Maße aufgetreten sind. Solange nicht an einem größeren Krankenkreis die Steigerung der Liquorwerte für reduzierende Substanzen als konstantes Symptom ermittelt wurde, muß die Frage der Bedeutung dieser Beobachtungen offen gelassen werden.

Auf dem Sektionstisch sieht man am Gehirn eine auffallende Rötung, die den Pathologen am meisten an eine Encephalitis erinnert. In den beiden ersten von FRIEDRICH VON MÜLLER eingehend histologisch untersuchten Gehirnen wurden punktförmige Blutungen, vor allem im Vaguskern und in den Stammganglien beobachtet. KLIEN fand in seinem 1904 beschriebenen Fall bei der mikroskopischen Untersuchung eine hämorrhagische Entzündung der Kerne der Medulla oblongata; ähnlich ist das Ergebnis der genauen anatomischen Hirnuntersuchung in einigen Fällen von KAPPIS. In den meisten, sonst sehr gründlich untersuchten Gehirnen dagegen war keinerlei Abweichung von der Norm festzustellen [Fall 3 von MÜLLER, Fälle von OPPENHEIM, KAPPIS, Fall WÜLLENWEBER, WIJNBLADH-BEHRING (Fall 3), ZONDEK, siehe ferner auch WEST, zit. nach CHVOSTEK, FRIEDMAN und KANZER]. In dem letzten, sehr eingehend von dem Prosektor unserer Klinik, Herrn Privatdozent Dr. BENOIT, untersuchten Fall fanden sich Quellungen der Nervenzellen der dritten Schicht des Großhirns im Sinne der schweren NISSLSchen Zellerkrankung. BENOIT denkt ebenfalls an eine Steigerung der Permeabilität der Meningen bzw. ein Durchlässigwerden der Blut-Liquorschranke, die eventuell in Parallele zu der von ROESSLE gefundenen serösen Entzündung der Leber zu setzen wäre¹.

Die Haut ist beim Basedowcoma auffallend heiß, und je ausgesprochener der Zustand wird, desto *trockener* pflegt sie sich anzufühlen. Man kann flüchtige, meist ins Bläulich-Purpurrot übergehende Erytheme gelegentlich in Form kleiner vorwiegend um die Ellbogen lokalisierter Flecken (WEDD und PALMER) beobachten. Oft tritt das an und für sich schon häufig *dunkle braune* Kolorit der

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Ähnliche Befunde, die in demselben Sinne gedeutet wurden, sind kürzlich von DIAMOND [Arch. of Path. 26, 217 (1938)] beschrieben worden.

Haut noch mehr hervor, so daß man versucht ist, an eine von den Nebennieren ausgehende Komplikation zu denken, jedoch habe ich noch nie Schleimhautpigmentierungen und Senkung des Blutzuckers als Anzeichen eines ADDISON-Comas unter meinen Fällen und auch im Schrifttum feststellen können. Wir werden auf die möglichen Beziehungen zur Unterfunktion der Nebennieren noch bei der Pathogenese näher einzugehen haben. Es ist immerhin auffallend, daß gerade dunkle Typen unter den Basedowkranken und solche mit starker Betonung der Hautpigmentierung eine besondere Disposition zum Coma haben, aber andererseits sah ich das Coma auch bei Kranken, die jene so häufig beim Basedow anzutreffende Konstitution besitzen: Semmelblond mit flachsigem, struppigem Haar, leicht pastösem Gesichtsausdruck, unterstrichen durch die Glotzaugen, sowie allgemein lymphathische Züge. Es kann also keinesfalls das Vorhandensein einer dunklen Hautfarbe als pathognomonisch angesprochen werden. Aber dem aufmerksamen Beobachter wird eine plötzliche Vertiefung der Braunfärbung ein zu beachtendes Warnungszeichen sein.

Was die **Haare** betrifft, so sollte man sie besonders bei differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in bezug auf die Abgrenzung der Hyperthyreosen gegen Neurosen, vor allem bei Sympathicotonien, mehr beachten.

Ganz abgesehen von der Neigung zum Haarausfall machen die Haare fast stets, entsprechend dem aufgeregten, fahigen Gesamtwesen des Kranken, einen wirren, struppigen, ungeordneten Eindruck. Widerspenstig, in Strähnen zusammengebacken hängen sie, auch trotz reichlich angewandter Haarpflege, den Kranken ins Gesicht. Daß dieser Zustand bei der starken motorischen Unruhe der ins Coma verfallenden Kranken sich verstärkt, ist begreiflich.

Der **Kreislaufapparat** spielt beim Basedow ja stets eine besonders wichtige Rolle. In keinem Fall darf man es unterlassen, die Herzaktion genau daraufhin zu analysieren, ob es bei der fast regelmäßig vorhandenen Tachykardie sich um eine vom Sinusknoten ausgehende Beschleunigung der Herzschlagfolge oder um ein Vorhofflimmern handelt (das zu erkennen dem Arzt aus der absoluten Arrhythmie leicht schon ohne großen diagnostischen Apparat möglich ist), ferner ob Anzeichen eines Nachlassens der Herzkraft vorliegen (Stauungsleber, Urobilinogenurie, Ödeme, Lungenstauung). Die Venenschwellung als Anzeichen einer Einflußstauung in den rechten Vorhof ist infolge der häufig vorhandenen Vergrößerung der Schilddrüse und des Bestehens einer retrosternalen Struma oft etwas trügerisch. Der Blutdruck gibt uns ebenfalls zahlreiche diagnostische Hinweise über den Zustand des Herzgefäßsystems. Im allgemeinen pflegt — wie KRAUS schon 1898 hervorhob — der *diastolische Druck* auffallend *niedrig* zu sein (in Italien als PENDESCHES Symptom bekannt). Dieses, fast an das Verhalten des Drucks bei der Aorteninsuffizienz erinnernde Symptom ist durch eine Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes bedingt (BANSI, BÖGER und WETZLER) und kann sich so steigern, daß spontane Gefäßtöne auftreten können, wie sie von WENCKEBACH und AALSMEER bei der Beriberi beschrieben wurden. HITZENBERGER räumt, wie hier nebenbei erwähnt sei, dem Vorhandensein des spontanen Gefäßtones in der Art. brach. beim Basedow, vor allem wenn er eventuell noch durch Adrenalininjektion hervorgerufen werden kann, große Bedeutung ein, indem er die Jodwirkung hieran abschätzt. Treten nach subcutaner Adrenalininjektion, die bei Basedowkranken den diastolischen Blutdruck senkt, noch spontane Gefäßtöne in der Art. brach. auf, so hält er die Jodvorbehandlung zur

aber gerade bei den schwersten toxischen Fällen der diastolische Blutdruck wieder ansteigt, wenn die Herzkraft versagt, die Schlagvolumina wieder kleiner werden, z. B. bereits schon bei der Arrhythmia absoluta, und so der periphere Gefäßwiderstand infolge Rückstauung des Blutes wieder größer wird. Für die Beurteilung des Herzens läßt demnach der diastolische Blutdruck folgenden Schluß zu: Ist er niedrig und der systolische Druck noch normal, so ist trotz Tachykardie das Herz in seiner Leistung zwar angespannt, aber noch kräftig genug. Wenn die Blutdruckamplitude bei hochbleibender Pulsfrequenz wieder kleiner wird, droht das Herz zu versagen.

Trotzdem ist das Herz beim *spontan* auftretenden Basedowcoma nicht der Mittelpunkt, wie dies auch H. ZONDEK in seiner ersten Mitteilung bereits hervorhob. Die Tachykardie ist meist sehr erheblich, braucht es aber nicht einmal immer zu sein (z. B. Fall KROTOSKI). Besteht eine absolute Arrhythmie infolge Vorhofflimmern, so ist das eine den Gesamtverlauf recht belastende Komplikation, aber alles hängt beim Spontancoma von der Beseitigung des *toxischen* Zustandes ab; das Herz und der Gefäßapparat müssen nur selbstverständlich in dieser Attacke gestützt werden.

Anders liegen die Verhältnisse bei der *postoperativen Krise*, die in vielem an das Basedowcoma erinnert und daher von zahlreichen Autoren (vor allem in den Vereinigten Staaten — PEMBERTON, LAHEY) mit dem spontanen Basedowcoma für identisch angesehen wird. Hier ist es fast stets der *Kreislaufapparat*, von dem die schwersten Gefahren drohen. Neben der sehr starken motorischen Unruhe, die oft bis an das Psychotische geht und die Kranken aus dem Bett treibt, ist die Tachykardie das am meisten in die Augen fallende Symptom. Der Zustand des Kreislaufs ist bezeichnend für den Shock bzw. den postoperativen Kollaps, wie man ihm auch bei Bauchoperationen und ähnlichem Vorgehen begegnet. Kalte, feuchte Extremitäten, leere Gefäße, die bei dem Versuch einer intravenösen Therapie immer kollabieren, ein jagender, kleiner Puls. Hier handelt es sich nach meinen Erfahrungen viel häufiger um einen typischen Gefäßkollaps, der begleitet wird von schweren psychotischen Zügen, als um ein Spontancoma, wo der Kreislauf, wie bereits erwähnt, oft bis in den Zustand schwerer Bewußtlosigkeit noch relativ gut arbeitet. Wir werden später hierauf noch einzugehen haben.

Wenden wir uns jetzt dem Verhalten der *Leber* zu, so ist etwas besonders Charakteristisches zwar nicht von vornherein bei der rein klinischen Untersuchung zu bemerken. In einigen Fällen trat ante finem ein *Subikterus* bzw. voll ausgeprägter Ikterus hinzu (z. B. Fall SCHILDKNECHT).

Die Leber spielt, wie aus der experimentell zu erzeugenden Glykogenverarmung (CRAMER, ABBELIN u. a.) und den von ROESSLE mitgeteilten Beobachtungen über die seröse Entzündung beim Basedow hervorgeht, im Krankheitsbild der Thyreotoxikose eine große Rolle. ASSMANN wies 1931 auf das nicht allzu seltene Zusammentreffen von Gelbsucht mit Schilddrüsenüberfunktion hin. In einigen Fällen handelte es sich um schwerste Toxikosen, die an das Bild des Basedowcomas erinnerten. Wir selbst haben schon an verschiedenen Stellen betont, daß eine *vermehrte Urobilinogenausscheidung*, wenn kein Anhalt für eine Leberstauung vorliegt, als ein Zeichen der toxischen Schädigung gelten kann. Man findet eine stärker positive Urobilinogenurie fast stets bei recht toxischen Kranken (NARBESHUBER). Von amerikanischer Seite ist in der Diskussion über

die Ätiologie des thyreotoxischen Comas von CRILE auf die Beziehungen des Leberschadens zur Krisis hingewiesen worden. Auch PEMBERTON sowie MADDOK haben sich mit den Zusammenhängen Leber: Glykogenverminderung: Adrenalinwirkung: Thyroxinwirkung beschäftigt. MADDOK beobachtete eine verzögerte Ausscheidung des Bromsulfaleins als Ausdruck einer schweren Leberschädigung. Bilirubinbestimmungen im Serum sind meines Wissens, abgesehen von einer Untersuchung von MADDOCK, bisher nicht systematisch ausgeführt worden. Wie sehr klinisch der Kohlehydratstoffwechsel als Ausdruck der Leberfunktionsstörung gehemmt ist, geht aus dem von STRAUSS bereits 1901 beschriebenen positiven Ausfall der alimentären Lävuloseprobe beim Basedow hervor, was von KUGELMANN (1930) bestätigt wurde. KUGELMANN fand beim Basedow nach 100 g Lävulose per os einen viel steileren und länger anhaltenden Blutzuckeranstieg als bei Normalpersonen. Für die Diagnose des drohenden thyreotoxischen Zusammenbruchs liegen aber noch keine Erfahrungen vor, die gerade aus dem Verhalten der Leber einen tieferen Einblick in die Toxikose und den Zusammenbruch des Gesamtstoffwechsels erkennen ließen. Auch sonst ergeben sich aus der Untersuchung des Harns keine für die Diagnose des thyreotoxischen Comas entscheidenden Momente, wenn wir von der *Kreatinurie* absehen, auf die wir noch ausführlich einzugehen haben werden. Von zahlreichen Autoren wird eine vor allem gegen Ende des Zusammenbruchs sich einstellende Oligurie hervorgehoben, jedoch sollte man hier bedenken, daß es bei den Kranken im Zustand der Bewußtlosigkeit oder zum mindesten der Benommenheit kaum mehr möglich ist, einwandfrei die Gesamtharnmenge aufzufangen, da die Kranken unter sich lassen und außerdem die Flüssigkeitsaufnahme gering ist. Im prä-comatösen Zustand sahen wir oft noch sehr gute Diuresen, die auch dagegen sprechen, daß z. B. eine akute Herzschwäche vorlag. Ja die Kranken konnten sich in bezug auf ihre Herzdekompensation auf dem Wege der Besserung befinden und trotzdem im Begriff stehen, ins thyreotoxische Coma zu verfallen. Stärkere Indicanausscheidungen können bei gleichzeitigem Vorliegen von Durchfällen beobachtet werden. Häufiger scheint die Ausscheidung geringer Zuckermengen zu sein, obwohl sie in unserem eigenen Krankengut nicht hervortritt.

In einigen Fällen — siehe eigener Fall Nr. 29 — lag eine Kombination von Basedow und echtem Diabetes vor, so daß dann beide Krankheiten in ihren Symptomen sich überlagern können. Die differentialdiagnostische Abtrennung gegen ein diabetisches Coma erscheint mir aber in jedem Falle dadurch möglich, daß beim Vorhandensein von Harnzucker, der sich dann stets in relativ geringen Mengen hielt, die für das diabetische Coma typische hochgradige Acetonkörperausscheidung nicht vorhanden war. Zwar haben MAJOR und BAYLEY auf das gelegentliche Auftreten von Aceton im Harn hingewiesen; wir selbst konnten unter unserem Krankengut, obwohl in jedem Falle darauf geachtet worden war, nur einmal Acetonkörper im Harn nachweisen. Diese Fälle hatten bemerkenswerterweise *keine* Glykosurie. Das Vorhandensein von Aceton läßt unseres Erachtens darauf schließen, daß in den betreffenden Fällen bereits eine erhebliche Hungerazidose vorgelegen haben muß, die als solche nicht als spezifisches Symptom für das Coma zu verwerten ist.

Auch NARBESHUBER beschäftigte sich auf Grund einiger eigener Beobachtungen eingehend mit dem *acotämischen Erbrechen* bei Hyperthyreosen und erblickt darin eine akute Leberschädigung. Das Auftreten von *Erbrechen* und *Durchfällen*

ist ein für die Thyreotoxikose nicht allzu seltenes Ereignis. Daß die Magen-Darmsymptome überhaupt im Vordergrund der Erkrankung stehen und eine sonst nicht deutlich zutage tretende Thyreotoxikose verdecken können, ist vor allem von CURSCHMANN beschrieben worden, dessen Fälle aber langsamer verliefen und nicht als akute thyreotoxische Krisen anzusehen sind. Die Azidose kann dabei zu einer nicht unerheblichen Verminderung der Alkalireserve des Blutes führen. So beschreibt BOOTHBY einen Fall, der mit einer Erniedrigung des Blutkohlensäuregehaltes auf 28 Vol.-% einherging, mit starker positiver Acetonausscheidung im Harn, aber ohne Harnzucker und mit normalem Blutzucker. In dem Fall von MAJOR war die Blutkohlensäure sogar auf 20 Vol.-% heruntergegangen.

Vor allem im amerikanischen Schrifttum betonen einige Autoren, daß die akute thyreotoxische Krise mit starkem *Erbrechen* und *Durchfällen* einhergeht und durch diese beiden alarmierenden Symptome eröffnet wird (BOOTHBY, BAYLEY, PEMBERTON, LAHEY). In unserem eigenen Krankengut traten dagegen die Magen-Darmerscheinungen deutlich zurück. Stellen sich bei einem Basedow oder einer Thyreotoxikose plötzlich Durchfälle oder häufiges Erbrechen ein, so droht stets die Gefahr einer akuten kritischen Verschlimmerung. Sie sind der Ausdruck einer bedeutenden Zunahme der toxischen Reizung, genau wie die Adynamie, die eigentümlicherweise im amerikanischen Schrifttum trotz der zahlreichen Mitteilungen über die thyreotoxische Krise wenig hervorgehoben wird. Das Erbrechen ist von unstillbarem Würgen begleitet und führt sehr schnell zu einer enormen Austrocknung der Kranken, wodurch unser therapeutisches Handeln auf eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr hingewiesen wird, die am besten in Form von Infusionen oder Dauereinläufen erfolgt.

Das Blut bietet nach den bisher vorliegenden Untersuchungen keine typischen Veränderungen. Der Reststickstoff war normal oder höchstens ganz unwesentlich erhöht, der Blutzucker ebenfalls, nur gelegentlich werden ziemlich niedrige Werte genannt. LAHEY fand einen sehr niedrigen Cholesterinspiegel, ebenso HUXLEY, ferner ELROY, SCHUMAN und RICHLEY. Eingehende Blutuntersuchungen liegen von MADDOCK, PEDERSON und COLLER vor, die bei einer größeren Anzahl von Kranken im thyreotoxischen Coma Natrium, Kalium, Calcium und Phosphor bestimmten und ebenso wie wir selbst keine Abweichungen von der Norm fanden. Einzig und allein der Blutbilirubinspiegel wurde von ihnen bei den postoperativ aufgetretenen Krisen erhöht gefunden; ebenso zeigte sich, wie bereits erwähnt, als Ausdruck der Leberschädigung eine Verzögerung der Bromsulphthaleinausscheidung. Dabei ging diese Verzögerung aber nicht der Schwere des toxischen Zustandes parallel. Mittels der von GOETSCH und WHITEHORN ausgearbeiteten Methoden zum Nachweis des Adrenalins im Blute konnte eine Vermehrung einer adrenalinähnlichen Substanz im Blute während der thyreotoxischen Krise nachgewiesen werden. BIER fand beim postoperativen Shock einige Male relativ niedrige Blutjodwerte. Die infolge der allgemeinen Azidose gesenkte Alkalireserve des Blutes wurde für einige wenige Fälle bereits erwähnt. Was das Blutbild betrifft, so ergeben sich aus dem Verhalten der Leukocyten keine typischen Hinweise auf das Coma. Oft fand sich eine Leukocytenvermehrung, die aber stets mehr als Ausdruck der Infektion anzusehen sein dürfte; dasselbe gilt für die Linksverschiebung innerhalb der Leukocytenformel.

Fieber. Von großer diagnostischer Bedeutung erscheint mir das unмотivierte Auftreten von *höherem Fieber* bei Thyreotoxischen. Subfebrile Temperaturen

sind bei Basedowkranken nichts Absonderliches. Ja, in der Differentialdiagnose unklarer Fieberzustände, die nur geringe Temperaturen zeigen, ist neben der Endocarditis, der Lungentuberkulose, dem malignen Granulom und anderen Fokalinfekten in erster Linie an thyreotoxische Zustandsbilder zu denken, die gelegentlich so schwer diagnostizierbar sind, daß sie erst auf dem Sektions-tisch geklärt werden konnten (s. Fall 2 bei FAHR). Die Differentialdiagnose ist dadurch um so mehr erschwert, daß ja die Herzsymptome wie die Tachykardie und eventuell ein leises systolisches Geräusch in der Unterscheidung der Endocarditis zur Thyreotoxikose im Stich lassen. Hier möchte ich empfehlen, durch einen Jodstoß, eventuell in Form von 2—3mal täglich einer halben Tablette Jodgorgon (= 3mal täglich 14 mg Jod), die thyreogene Ätiologie der Temperaturen zu klären, da nach Jodzufuhr diese in der Regel schnell verschwinden. Man muß sich dabei aber bewußt bleiben, daß die Verabfolgung von Jod genau überwacht werden muß und nicht ins Blaue hinein fortgesetzt werden darf. Diese kleinen Temperaturerhöhungen sind es aber nicht, die ein thyreotoxisches Coma einleiten, sondern der Anstieg der Körpertemperatur auf 38⁰ und mehr. Das Fieber kann subletal sogar ganz außergewöhnliche Grade erreichen (41⁰ und höher), ohne daß sich lokale Infektionsherde eruieren lassen. Man findet bei schwer Basedowkranken nicht allzu selten Phasen mit ziemlich erheblichen Temperatursteigerungen, die dann noch nicht unbedingt ein Coma einzuleiten brauchen, aber stets ist in diesen Perioden das Krankheitsbild bedrohlich und bedarf strengster Kontrolle, um nicht den Ausbruch des Comas aufkommen zu lassen. Ist, wie bereits mehrfach betont, die Bewußtlosigkeit erst eingetreten, ist es zu spät.

Schließlich sei noch auf die vor dem comatösen Stadium oft sich zeigende rapide Gewichtsabnahme hingewiesen. Sie ist im Verlauf eines thyreotoxischen Zustandes immerhin recht beachtenswert. Starke, unaufhaltsame Gewichtsverluste lassen die gefahrdrohende thyreotoxische Krise befürchten und gemahnen, gerade in der Allgemeinpraxis den Zustand ernst zu beurteilen. Während die Mehrzahl der Basedowkranken, vor allem wenn ihr Leiden noch nicht allzu lange bestanden hat, eine recht gute Eßlust an den Tag legen, wird in den toxischen Phasen der Appetit meist auffallend schlecht. Gelegentlich stellt sich ein besonders starkes Durstgefühl ein, so daß man versucht ist, einen Diabetes anzunehmen. Die Inappetenz, die dann meistens mit den eben erwähnten schnellen Gewichtsverlusten einhergeht, weist ebenfalls in Richtung einer drohenden Krise.

Bei der Beschreibung des thyreotoxischen Comas erhebt sich die Frage, inwieweit die *postoperative Krise* mit der soeben abgehandelten akuten, lebensbedrohenden Phase des Basedow identisch ist. Die Chirurgen fürchten seit langem das Auftreten einer postoperativen Reaktion nach der Strumektomie, wobei es gleichgültig ist, ob die Schilddrüse vollständig entfernt wurde oder ob mehr oder weniger ausgedehnte Resektionen, ja eventuell sogar nur kurzdauernde operative Eingriffe, wie die Unterbindung der Schilddrüsenarterien, vorgenommen worden waren. Das Schrifttum über die postoperative Reaktion, das bei THEODOR KOCHER beginnt, ist in einer Arbeit von BIER und ROMAN eingehend behandelt worden, auf die an dieser Stelle verwiesen sei. Wenn ich auch selbst über keine größeren Erfahrungen in bezug auf den Verlauf der postoperativen Reaktion verfüge, und wenn auch im Schrifttum von vielen Seiten die

Gleichheit beider Zustände, der spontanen thyreotoxischen Krise und der postoperativen Nachkrankheit, behauptet wird, so erheben sich doch gewisse Bedenken gegen die Gleichschaltung beider Krankheitsbegriffe, die nicht nur aus ihrer Ätiologie, sondern auch aus der Art des Verlaufs entstanden sind. Während die typische Spontankrise bei hochgradig arbeitender Schilddrüsenfunktion abläuft, entsteht die postoperative Reaktion doch *nach* Ausschaltung eines erheblichen Teiles der Schilddrüse — zum mindesten gilt dies für die weitaus größte Zahl der Zwischenfälle, die sich doch *nach* der subtotalen Resektion der Schilddrüse, also des größten Teiles der Schilddrüse, zu ereignen pflegen. Von manchen Seiten hat man früher die Möglichkeit erwogen, daß die postoperative Reaktion durch eine Überschwemmung des Organismus mit Hormon ausgelöst würde, indem durch das Manipulieren an der Thyreoidea und das Schaffen einer großen Wundfläche mit eröffnetem Drüsengewebe während der Operation große Mengen von Schilddrüsenhormon ausgepreßt und von der Wundfläche resorbiert würden. Diese Ansicht ist im allgemeinen verlassen worden. Die Tatsache, daß die postoperative Krise vor allem beim nicht jodvorbehandelten Basedow aufzutreten pflegte, bzw. ihr häufigeres Auftreten bei jodrefraktären Schilddrüsenerkrankten gibt Veranlassung, sich zu fragen, ob die Thyreoidea selbst die Hauptrolle bei dem Zustandekommen der Reaktion spiele und ob nicht der *Gesamtzustand* des Basedowkranken, sein vegetatives Nervensystem und sein Herz bzw. Kreislauf so durch den krankhaften Zustand geschwächt waren, daß das zusätzliche Trauma, ähnlich wie dies bei anderen Erkrankungen der Fall ist, von dem Kranken nicht mehr ausgehalten werden konnte (GUTZET, PARADE, NELL). Von CRILE, PEMBERTON, LAHAY, wird die Möglichkeit eines Leberschadens als auslösendes Moment sehr stark in den Vordergrund geschoben, worin eine Brücke von der postoperativen Reaktion zum Basedowcoma liegen könnte, da beide Zustände mit Leberschädigungen einhergehen. Bemerkenswert ist die These von BIER und ROMAN, daß die postoperative Reaktion auf einem Mangel an Schilddrüsenhormon beruhe. Bei ihren Jodanalysen vor und nach der Operation fanden sie ein starkes Absinken bzw. die niedrigsten Werte für das organische Jod kurz nach der Operation, wenn der Kranke am meisten toxisch geschädigt schien. Auch die Feststellung, daß stets Jod in der postoperativen Reaktion von Erfolg sei, gibt zu denken und spricht für die pathogenetische Einheit beider Syndrome.

Ich glaube, man sollte die kritischen Reaktionen des Basedowkranken nicht nur vom Standpunkt des Schilddrüsengewebes, seiner Masse, seiner Hormonproduktion allein betrachten, sondern die ganze Auswirkung des Hormons auf den kranken Menschen vor Augen haben. Dies gilt ebenso für die Wirkungsweise des Jodes, wo man stets die eklatante Umwandlung des histologischen Bildes der Thyreoidea betont, ohne zu bedenken, daß doch enorme Mengen Jod an anderen Stellen des Organismus verarbeitet werden und nur Bruchteile in der Thyreoidea, diesem zwar wahrscheinlich wichtigsten Ort des funktionell bedeutungsvollen Jodstoffwechsels, umgesetzt werden. ZONDEK hat sich mit seinem Mitarbeiter WISLICKI bemüht — meines Erachtens vergeblich, da die Befunde einer kritischen Betrachtung nicht standhalten — zu zeigen, daß das Jod einen vor allem peripher den Gewebsstoffwechsel regulierenden Effekt habe. Zusatz von geringen Mengen von Jod steigert den isolierten Stoffwechsel der Rattenleber. ZONDEK und WISLICKI suchten dadurch nachzuweisen, daß das

Jod einen peripher regulierenden Einfluß auf den Gewebsstoffwechsel habe, und damit einen Beweis für den peripheren Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons bzw. des Jodes zu bringen. Die Wirkung der Jodsalze war besonders dann deutlich, wenn durch Senkung des p_H des Milieus, in dem die Rattenleber atmete, ein Absinken des Gewebsstoffwechsels eingetreten war. Wenn wir auch experimentell noch keine einwandfreien Belege dafür haben, daß die Jodwirkung nicht nur über den inkretorischen Apparat der Schilddrüse geht, so muß es doch stutzig machen, daß in beiden Zuständen, dem „Spontancoma“ bzw. der „Spontan-krise“ und im postoperativen Shock, Jod einen oft überzeugenden Erfolg zeitigt, obwohl bei der postoperativen Reaktion die Hormonspeicherungsmöglichkeit durch die Verkleinerung der Thyreoidea bereits praktisch ausgeschaltet ist. Wir werden hierauf bei der Besprechung der Pathogenese noch einmal zurückkommen müssen.

Einige wesentliche Unterschiede in den Krankheitsbildern sind nicht von der Hand zu weisen. Im Gegensatz zur Exsikkose des Spontancomas schwitzen die Kranken im postoperativen Shock sehr stark. Ihr Kreislauf ist, wie bereits erwähnt, primär viel mehr an dem Zusammenbruch beteiligt, als er es beim Spontancoma zu sein pflegt. Andere Symptome sind aber völlig gleichlaufend: Die starke, motorische Erregbarkeit, die psychische Alteration, wohingegen die zunehmende Benommenheit mehr dem spontanen Coma zugeordnet werden muß. Auch die Adynamie ist viel häufiger beim Spontancoma ebenso wie die Neigung zu Durchfällen, während die postoperative Krise in ihrer Gesamtheit vielmehr den *Eindruck eines Kollapses* macht, wie wir ihn auch bei Bauchoperationen und ähnlichen auftreten sehen. Es muß deshalb die endgültige Entscheidung, ob beide Zustandsbilder sich in ihrer Pathogenese zusammenfassen lassen, dahingestellt bleiben. Dank der Vorbereitungsmöglichkeiten und der Erfahrungen der Chirurgie wird die postoperative Reaktion immer seltener, wobei die *Thymusträger*, die zu erkennen auch trotz verfeinerter Röntgentechnik bisher nicht möglich war, die Mehrzahl der Gefährdeten stellen. Vielleicht führt die von ADLER neuerdings aus der SAUERBRUCHSchen Klinik vorgeschlagene Prüfung der myasthenischen Reaktion insofern weiter, als man bei Feststellung einer Thymus persistens mit dem operativen Eingriff noch vorsichtiger vorgehen wird. Trotzdem dürfen meines Erachtens nicht alle nach operativem Eingriff der Schilddrüse aufgetretenen Komplikationen als thyreotoxische Krise zusammengefaßt werden. In manchen Fällen liegt, wie gesagt, sicherlich ein einfacher Kreislaufkollaps vor, wie er bei operativen Eingriffen leider ja nicht allzu selten ist. Wieder andere tödliche Zwischenfälle sind durch örtliche Befunde an der Thyreoidea und der Operationsumgebung zu erklären (Blutungen, Hämatombildung, Trachealkompression, vor allem infolge Osteomalacie der Trachea). Trotzdem bleiben jene gefürchteten postoperativen Reaktionen bestehen, die, und damit stimme ich mit allen anderen Autoren voll überein, vor allem dann sich einstellen, wenn die Operationsvorbereitung durch Jod nicht zu dem gewünschten Erfolg geführt hat oder überhaupt unvollkommen gewesen ist. Es erscheint mir sehr bemerkenswert, wenn so große Kenner der Schilddrüsenkrankheiten, wie THOMSEN und TAYLOR, denen es gelang, an ihrem eigenen Krankenkreis die Mortalität nach der Basedowoperation von 10,8% auf 1,6% bei den von ihnen betreuten Kranken herunterzudrücken, die Bedeutung der Operationsvorbereitung in den Vordergrund für den operativen Erfolg

stellen. Sie betrachten eine postoperative Krise als ein Versagen der präoperativen Therapie. Da nun nicht alle Kranken bekanntlich gleichmäßig gut auf Jod ansprechen — LERMAN gibt an seinem Krankengut von 1187 Patienten 3,4% jodrefraktäre Fälle an, die die abnorm hohe Mortalität von 24% gegenüber 1,1% der übrigen Schilddrüsenkranken aufwiesen —, so muß es in jedem einzelnen Fall der verantwortlichen Abwägung des Arztes überlassen werden, ob er und wie er den operativen Eingriff bei gefährdeten Kranken durchführen will. Es würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen, wenn hier die eventuell zur Unterstützung der Jodtherapie dem Internisten zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen behandelt würden. Vor dem einen sei aber strikt gewarnt, daß eine schematische Operationsvorbereitung, womöglich mit einer schematisch festgelegten Joddosis, die Standardmethode zur Operationsvorbereitung darstelle.

III. Kasuistik aus der Weltliteratur.

a) Weltschrifttum.

Die erste ausführliche Veröffentlichung über akut toxische oder unter dem Bilde des Basedowcomas verlaufende Hyperthyreosen finden wir bei FRIEDRICH VON MÜLLER (1893), der in einer ausführlichen Arbeit einige Krankengeschichten mitteilt, die hier kurz im Auszug wiedergegeben seien. Vor allem sind es Fall 1, 2 und 3, die nach ihrer Beschreibung dem Bilde völlig entsprechen, das 1930 zum ersten Male von ZONDEK als Basedowcoma veröffentlicht wurde.

In v. MÜLLERS ersten Fall handelte es sich um eine 48jährige Frau, bei der akut die Symptome des Basedow auftraten. Unter wiederholten Temperatursteigerungen stellten sich bei der auffallend braun pigmentierten Kranken Delirien und Benommenheit ein. Der Schwächezustand wurde so groß, daß am Beginn des dritten Krankheitsmonats der Tod einzutreten drohte. Trotzdem erholte sich die Patientin wieder, um in einer zweiten Phase unter *bulbären Symptomen* (näselnde, fast tonlose Sprache, leichtes Verschlucken) ad exitum zu kommen. Wie bereits erwähnt, ergab die Sektion kleine zahlreiche frische Blutungen in der Gegend des Vagus-kerns und außerdem in der oberen Olive. Auch der Vagusstamm zeigte beiderseits Zeichen der Degeneration. Hervorgehoben werden die Lymphdrüsenanschwellungen neben der Schilddrüse, die zum Teil von frischen und älteren Blutungen durchsetzt waren. Der zweite Fall betraf eine 22jährige Patientin, bei der sich ebenfalls ganz akut unter Erbrechen und Kopfschmerzen die Erscheinungen eines Basedow entwickelten. Patientin schien trotz ihrer Aufregung fast benommen. Es stellten sich Schwierigkeiten beim Schlucken ein, die Sprache wurde näselnd. Eine unbedeutende Angina führte zu unverhältnismäßiger Pulsbeschleunigung. Unter akutem Verfall trat der Exitus ein. Bei der Sektion fanden sich eine leichte Angina, eine als Schluckpneumonie angesehene Verdichtung im rechten Mittel-lappen, im Gehirn am Boden des vierten Ventrikels zahlreiche, offenbar frische Blutungen, besonders in den Vagus-kernen. Auch der dritte Fall (eine 36jährige Frau) ist durch den perakuten Beginn charakterisiert. „Erschöpftes Aussehen, leichte Benommenheit, die sich später steigerte.“ Die Stimme war leise, fast tonlos, Schwierigkeiten beim Sprechen. Unter Zunahme der Benommenheit und Steigerung der Pulsfrequenz trat der Exitus ein. Hier konnte bei der Sektion am Gehirn kein besonderer Befund erhoben werden.

1896 berichtete RANKIN über eine Frau, die seit Jahren einen Kropf hatte, der aber bis zum Beginn der Wechseljahre keine Beschwerden verursachte. Unter Auftreten bulbär-paralytischer Symptome und akuter Entwicklung des Basedow trat schnell der Exitus ein. SUTCLIFF beschreibt (1898) „an extraordinary acute case of GRAVES' disease“:

Bei einer 33jährigen Frau, die seit langem eine Struma hat, stellt sich Erbrechen ein; die Stimme wird nasal und schwach. Es findet sich eine hochgradige allgemeine Schwäche („Paralysis“) sowie leichte Gelbsucht.

Die Pat. verfällt rapide und geht zugrunde. Ein von DAHNA beschriebener, von KAPPIS zitierter Fall scheint ebenfalls dem Bild des Basedowcomas zu entsprechen, war uns jedoch nicht zugänglich.

In der Monographie von OPPENHEIM über die myasthenische Paralyse finden sich zwei Fälle, die vielleicht ebenfalls als akute thyreotoxische Krise angesprochen werden können.

Fall 2. Seit Jahren Schwäche, Zittern der Hände, Herzklopfen, in letzter Zeit stark abgemagert. Keine deutliche Struma, Puls stark beschleunigt. Grobe Kraft aller Extremitäten o. B. 2 Monate später: Ptosis, bei längerem Sprechen bulbäre Sprache, leichtes Verschlucken. Patientin gibt an, bereits 6 Jahre vorher an einem ähnlichen Zustand gelitten zu haben, der mit Durchfällen, Herzklopfen und Tremor verbunden war. Einen Monat später Schluckbeschwerden. Patientin geht ein Vierteljahr später unter bulbären Symptomen, hochgradiger Erschöpfung und Kachexie zugrunde. Bei der Sektion kein typischer Befund.

Dieser Fall verläuft zwar etwas zu protrahiert, um auf eine akute thyreotoxische Krise mit Sicherheit schließen zu lassen. Er fällt vielleicht mehr unter das Bild der adynamischen Thyreotoxikose, die schließlich unter allgemeinem Körperverfall ad exitum führt.

Der zweite Fall OPPENHEIMs betraf einen 16jährigen Lehrling, der einen Exophthalmus, Struma und Herzklopfen zeigte sowie Augenmuskellähmungen, Schwäche der Gaumensegel und der Kaumuskulatur. Auch dieser Fall ist mehr vom neurologischen Standpunkt aus zu betrachten und nicht sicher unter die Gruppe der Comafälle einzureihen, zumal über seinen Verlauf keine weiteren Angaben gemacht sind.

BRUNS teilte bei einer Besprechung atypischer Formen des Basedow (1904) einen Fall mit, bei dem sich schon Wochen vor dem Tode die Zeichen einer akuten Bulbärparalyse fanden: Störungen beim Schlucken, dysarthrische Sprache, zäher Speichelfluß. Eine Obduktion erfolgte nicht.

KLIEN, der, wie bereits erwähnt, 1904 eine Zusammenstellung über alle Fälle von Morbus Basedow veröffentlichte, bei denen zentrale Störungen, wie Lähmungen, Schlaganfallfolgen und ähnliches mehr, aufgetreten waren, schildert eindrucksvoll, wie bei einer 50jährigen Patientin ziemlich plötzlich ein Basedow auftrat. Nach einem Monat stellte sich unter starkem Temperaturanstieg ein rascher Kräfteverfall ein. Die Sprache wurde verwaschen; infolge Ermüdens beim Schluckakt verschluckte sich die Kranke, und auch die Extremitätenmuskulatur zeigte eine enorm starke Ermüdbarkeit. Es stellte sich im Wechsel Verwirrtheit mit Somnolenz ein. Unter Fieberanstieg bis auf 40,7 verstarb die Kranke. Bei der Leichenöffnung fand sich neben zahlreichen Blutungen im Magen-Darmkanal ein Meningealödem sowie eine Hyperämie und Menorrhagien am Boden des vierten Ventrikels. Thymuspersistenz! Die mikroskopische Untersuchung des vierten Ventrikels zeitigte eine hämorrhagische Entzündung der Kerne der Medulla oblongata sowie Degeneration verschiedener Fasersysteme.

1911 wurden in einer sehr eingehenden Studie von KAPPIS die weiteren Fälle von Gehirnnervenschädigungen beim Basedow zusammengestellt. Auch hier finden sich Fälle, die unter dem Bilde einer akuten Bulbärparalyse ad exitum kamen und die im wesentlichen damit die Züge der akuten thyreotoxischen Krise bzw. des thyreotoxischen Comas erkennen lassen (Fall HARVEY SUTCLIFF sowie Fall DINKLER). Dasselbe gilt für den 1916 von HEUER beschriebenen Fall, der bemerkenswert schubweise verlief, im letzten schweren kritischen Verlauf das Bild einer Bulbärparalyse bot, dazu heftiges Erbrechen und Durchfälle.

Der Kranke hatte, wie wir dies so oft finden, ein auffallend braunes Hautkolorit. Er kam nach einer Operation an der Schilddrüse ad exitum. FISCHER (zit. nach ZWEIFEL) beschreibt (1922) drei Todesfälle nach Bestrahlung bei Basedowkranken und hebt bei dem einen Fall die bestehende Schlucklähmung besonders hervor, woraus sich mit größter Wahrscheinlichkeit die Zugehörigkeit des letzten Falles zum „thyreotoxischen Coma“ ableiten läßt.

Trotz dieser zahlreichen Veröffentlichungen sind es aber zuerst amerikanische Autoren, die im Rahmen ihrer umfangreichen Studien über den Morbus Basedow über die schweren *toxischen Krisen* als einem besonders herauszuhebenden Krankheitsbilde berichten, das meist spontan, aber auch durch Infekte und andere operative Eingriffe hervorgerufen, den Zustand der Basedowkranken bedroht. PLUMMER und BOOTHBY beschäftigten sich (1924) eingehend mit den gastrointestinalen oder zentralen Krisen, die sie durch hohe Joddosen beeinflussen konnten. MAJOR (1924) beschreibt einen Fall von azidotischem Coma beim Hyperthyreoidismus, den er eingehend untersuchte. KESSEL und HEYMAN (1929) sahen unter 130 Kranken, von denen 12% ad exitum kamen, 8 Krisen auftreten, von denen 6 tödlich endeten. Sie beschreiben 3 Fälle sehr ausführlich, die alle drei nach einem Tonsillenfekt in die akute Krise gerieten. Sie vergleichen das Bild mit einer Cocainvergiftung. STARR (1927) beobachtete günstige Erfolge nach hohen Joddosen. Zwei seiner Pat. zeigten als „Initialsymptom“ Erbrechen.

Von CURSCHMANN wurde 1925 auf das Auftreten schwerer Magenstörungen im Verlaufe des Basedow aufmerksam gemacht und die akuten Symptome mit einer tabischen Krise verglichen. Die von CURSCHMANN beschriebenen Fälle entsprechen aber wohl kaum dem Bilde des akuten thyreotoxischen Comas, sondern es handelt sich wohl mehr um vorübergehende Magen-Darmerscheinungen beim Basedow im allgemeinen. Ebenso ist der von RIESE (1928) hervorgehobene Zusammenhang zwischen Basedow und Stammganglien nicht als Hinweis auf das thyreotoxische Coma anzusprechen, da RIESE seine Beobachtungen an chronisch Kranken erhob. Ein Fall von WERD und PALMER (1928) hatte anfänglich eine exophthalmische Ophthalmoplegie.

Zwei Todesfälle, die unter dem Bilde des typischen Comas verliefen, werden von GÖTTE nach Bestrahlung der Schilddrüse und der Thymusgegend mitgeteilt. Bei der Obduktion des einen Falles fand sich komplizierend eine eitrige Tonsillitis.

NARBESHUBER (1930) beobachtete bei Hyperthyreosen Anfälle von azotämischem Erbrechen, die er als Ausdruck einer akuten Leberschädigung ansah und die teilweise recht bedrohlich verliefen. Ich glaube, daß es sich hierbei ebenfalls um Zustände ähnlich einer thyreotoxischen Krise gehandelt haben dürfte.

1930 wurde in Deutschland der akute, thyreotoxische Zusammenbruch von H. ZONDEK ausführlich unter der Bezeichnung *Basedowcoma* beschrieben. Die von ZONDEK gegebene klinische Darstellung gibt in ihrer Lückenlosigkeit den Zustand am besten wieder, den wir heute als thyreotoxisches Coma oder Basedowcoma oder akute thyreotoxische Krise kennen gelernt haben. Die von ZONDEK mitgeteilten Fälle, die ich alle selbst mitzubeobachten Gelegenheit hatte, endeten zum größten Teil tödlich. Sie betrafen meist Kranke, die schon ziemlich lange an ihrem Basedow litten und durch irgendwelche äußeren Umstände plötzlich aus dem Gleichgewicht gebracht

wurden, wo sich dann lawinenartig das in der Symptomatologie eingehend beschriebene Krankheitsbild entwickelte. Nur selten gelang es, die Patienten durchzubringen, zumal uns seinerzeit noch nicht die Erfolge der hohen Joddosen bekannt waren. ZONDEK legt — und dieser Ansicht möchte ich mich unbedingt anschließen — besonderen Wert auf die Störung des Muskelstoffwechsels: auf die adynamie- oder die myasthenieähnlichen Symptome. Die von ihm diskutierte Auffassung eines Mangels an Schilddrüsenhormon, die sich vor allem aus der Diskussion über die postoperative Krise ergeben hatte, scheint verlassen werden zu müssen, wenn er auch anfänglich vorübergehende Besserungen durch Thyroxininjektionen, ähnlich wie dies von KESSEL und HEYMAN mitgeteilt worden ist, sah. ZONDEK war seinerzeit nicht die von der amerikanischen Seite beschriebene thyreotoxische Krise bekannt. Er wurde von MODERN darauf aufmerksam gemacht. PRÜFER berichtete kurz darauf über gehäuftes Auftreten des thyreotoxischen Comas nach Röntgenbestrahlung (6 Fälle). Er selbst hatte an der SCHLAYERSchen Klinik ebenfalls eine Anzahl spontan auftretender Comazustände beobachtet.

WÜLLENWEBER teilte 1931 als Encephalitis thyreotoxica einen dem ZONDEKschen Krankheitsbild ähnlichen Fall mit, wo auch wieder besonders die bulbäre Sprache hervorgehoben wird. Die eingehende histologische Untersuchung des Gehirns förderte keinerlei Veränderungen zutage.

Seit diesen ersten Veröffentlichungen sind dann auch im deutschen Schrifttum zahlreiche Hinweise über Beobachtungen akut ad exitum gekommener thyreotoxischer Comafälle gemacht worden. So findet sich bei ASSMANN in seiner Abhandlung über Leber und Milz bei Morbus Basedow die Angabe, daß er den akuten thyreotoxischen Shock in Begleitung von Leberstörungen auftreten sah. Die oben erwähnte Veröffentlichung von PRÜFER führte bei den Röntgenologen zu starker Polemik über die Bedeutung der Röntgenbestrahlung in der Ätiologie des Comas. ZWEIFEL gibt einen Überblick über die Todesfälle im Anschluß an Basedowbestrahlung und reduziert die Zahl der Fälle auf 11, indem er auch die PRÜFERSchen Fälle teilweise nicht auf die Bestrahlung zurückgeführt wissen will. Wir werden bei der Besprechung der Ätiologie auf die nicht allzu seltenen Komplikationen im Anschluß an Röntgenbestrahlungen noch hinweisen.

FRAZIER widmete seine Untersuchungen den Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zur postoperativen Krise, ohne zu einem abschließenden Urteil zu kommen. Auch die französische Literatur bringt 1932 durch CARNOT, RUDOLF und VÉRAN eine Mitteilung über „La forme galopante de la maladie de basedow“. Nach 5wöchentlicher Krankheitsdauer verstarb der Kranke. MÜLLER und LIVADES sahen bei Basedowcomazuständen eine schlagartige Verbesserung nach Einnahme hoher Joddosen. Weitere Mitteilungen, die das Krankheitsbild der thyreotoxischen Krise betreffen, finden sich bei GREENE und GREENE. Sie betonen, daß operative Eingriffe beliebiger Art die Basedowkranken stark gefährden und ein Coma auslösen können. LAHEY diskutiert die Ähnlichkeit des Zustandes mit dem Coma diabeticum. Ferner wird die Möglichkeit eines hyperadrenalen Zustandes erwogen. Er sah bei 1118 Schilddrüsenoperationen 6 Todesfälle in der postoperativen Krise und 6 Patienten vor der Operation im Coma ad exitum kommen. Die Verschlimmerungen des Basedow sind nach LAHEY aus seinem phasenhaften Verlauf abzuleiten, wobei Erregungen, Durchfälle

und Erbrechen als auslösende Ursache eine große Rolle spielen. Er spricht von einer *apathischen Form des Basedow*, die bei relativ niedrigem Puls und herabgesetztem Bewegungsdrang einen sehr schweren Verlauf zu nehmen pflegt, wobei auch der Grundumsatz in der Regel nicht allzu hoch zu sein pflegt, eine Feststellung, die ich auf Grund eigener Beobachtungen unterstreichen möchte. Ein Fall von Basedowcoma nach Röntgenbestrahlung wird von SCHLÖDT mitgeteilt, der kurz nach einer Bestrahlung akut ins Coma kam und in wenigen Stunden verstarb. WITTELS beschäftigt sich mit „postoperativem Basedowtod“ und seiner Verhütung. Er betont, daß es nie aus der Schwere des Einzelfalles vor der Operation vorauszusagen sei, ob eine besondere Gefährdung für eine schwere postoperative Krise bestände. Er unterscheidet in dem Verlauf des postoperativen Basedowtodes zwei Phasen, wobei die erste als resorptive angesehen wird, wahrscheinlich bedingt durch Aufnahme giftiger Stoffwechselprodukte infolge des operativen Eingriffs. Es ist auffallend, daß alle von ihm beobachteten, tödlich endenden Fälle einen Thymus persistens aufwiesen. BAYLEY berichtet über 51 Todesfälle, die er an thyreotoxischen Kranken seines großen Basedowmaterials beobachtet hat. Bei ihm ist auffallend häufig als Anfangssymptom die *Schlaflosigkeit* erwähnt (17mal). 10 Patienten wurden, ohne daß nähere Angaben zu erheben waren, bereits im Zustand des Basedowcomas eingeliefert. Bei einigen wird als auslösendes Moment eine Digitalisierung mit hohen Dosen in Erwägung gezogen. BAYLEY betont, daß die Fälle, die bereits mit Jod vorbehandelt waren und die, wie wir sagen möchten, „jodentgleist“ sind, auch durch Jodzufuhr in hohen Dosen nicht mehr zu retten waren. Die Beschreibung der Symptomatologie weicht nicht von den üblichen Berichten ab.

In einer sehr eingehenden Arbeit hat sich WIJNBLADH (1936) mit der thyreotoxischen Krise befaßt. Er beschreibt fünf eigene Beobachtungen, von denen zwei sich eng an das von ZONDEK beschriebene Coma Basedowii anlehnten, während eine der drei anderen Kranken mehr das Bild einer cerebralen Form der Krise darbot, ohne daß sich anatomisch bei der eingehend vorgenommenen Gehirnsektion irgendeine Veränderung ermitteln ließ. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns erstreckte sich teils auf das an die Hypophyse angrenzende Hypothalamusgebiet, teils auch auf solche Teile des Gehirns, wo man nach dem Schrifttum mikroskopische Veränderungen hätte erwarten können. Auch die Hypophyse zeigte histopathologisch keine abnormen Veränderungen. Die eosinophilen Zellen waren reichlich vertreten. Der 4. Fall verlief mehr unter dem Bild der thyreotoxischen Delirien bzw. einer akuten Basedowpsychose, während der 5. Fall einen Exitus in tabula, also einen akuten Operationskollaps, demonstriert. Auf die außerordentlich wertvolle Arbeit werden wir vor allem bei der Besprechung der Therapie noch öfter einzugehen haben. Von FRIEDMANN und KANZER wird (1937) eine schwere thyreotoxische Psychose beschrieben, die in ihrer ersten comatösen Phase durch Thyroxin weitgehend gebessert wurde, darauf ein Jahr später in völliger Bewußtlosigkeit wieder in die Klinik aufgenommen wurde und comatös ad exitum kam. GÜLZOW berichtet über zwei sehr schwere Thyreotoxikosen, die 6 Tage nach der ersten bzw. 4 Tage nach der zweiten Bestrahlung in eine schwere toxische, letal endende Krise verfielen. Schließlich sah SCHILDKNECHT (1938) ebenfalls nach einer Bestrahlung mit Röntgen bei einem sehr schweren Fall von Basedow, der gleichzeitig eine Leberschädigung mit Ascites aufwies, ein tödlich endendes Coma. Die im Schrifttum

vorhandenen zahlreichen Hinweise auf weitere einzelne Beobachtungen von thyreotoxischen Krisen sind nicht angeführt, da in diesen Mitteilungen meistens das Krankheitsbild nur gestreift wurde.

b) Eigene Fälle.

Unser eigenes Krankenmaterial, auf das im folgenden kurz eingegangen sei, umfaßt einen Kreis von 32 Comafällen bzw. schweren toxischen Krisen. Bei der Auswahl der Patienten haben wir großen Wert darauf gelegt, nur wirklich voll ausgeprägte *thyreotoxische Krisen* bzw. tödlich endende *Comafälle* heranzuziehen, während die zahlreichen Beobachtungen von angedeuteten toxischen Schüben bzw. höhergradigen Adynamien nicht mitberücksichtigt wurden. Es ist ganz sicher, daß man bei der Grenzziehung zwischen einem einfachen schweren, womöglich besonders stark

betontadynamischen Basedow und der beginnenden thyreotoxischen Krise auf Schwierigkeiten stößt und diese individuell vorgenommen werden kann. In Tabelle 1 sind, in Gruppen von je 3 Jahren zusammengefaßt, die einzelnen Beobachtungen zusammengestellt und für die einzelne Jahresgruppe die prozentuelle Tödlichkeit errechnet. Trotzdem erscheint es

Tabelle 1. Zahl der Kranken mit „thyreotoxischer Krise“.

Jahrgang	Zahl der Comafälle	Davon		Zahl der Basedowfälle (gesamt)		
		†	%		†	%
1927/29	10	10	100	616 (278 × op.)	54 (Ch. 17) (I. 37)	8,87
1930/32	11	9	82			
1933/35	6	4	67			
1936/38	5	2	40	75 (41 × op.)	5 (Ch. 2) (I. 3)	6,75

† Ch. = † nach der Operation. I. = nach interner Therapie.

berechtigt, einzelne besonders typisch verlaufende Beobachtungen kurz skizziert wiederzugeben, da, wie ja bereits bei der Besprechung der Symptomatologie und der des Schrifttums hervorging, besondere Züge sich hervorheben, die den einzelnen Verlauf charakterisieren können. So kann man im Gesamtrahmen der thyreotoxischen Krise bzw. des thyreotoxischen Comas sehr wohl von *gastrointestinalen*, von *vorwiegend cerebralen* bzw. *psychotischen* und von allgemein *toxisch-adynamischen* Verlaufsformen sprechen und die postoperativen Reaktionen überhaupt als Sonderbild eventuell abtrennen. Unsere Kasuistik umfaßt nur solche Patienten, die spontan bzw. unter konservativer Therapie, also ohne Operationsschock, in den Zustand des thyreotoxischen Comas bzw. der Krise verfallen sind.

Es sei hier gestattet, kurz noch einmal die Namensnennung dieses vielgestaltigen Zustandsbildes zu streifen, zumal im Schrifttum unter zahlreichen Namen sich eine im Prinzip gleichzuwertende Reaktion verbirgt. Der Amerikanern besonders beliebte Begriff der thyreotoxischen Krise ist meines Erachtens für alle Ablaufsformen zutreffend und zweckmäßig, da er hervorhebt, wie im phasenhaften Verlauf des Morbus Basedow und seiner vielgestaltigen Varianten ein akuter Schub mit besonders toxischen und kritischen Zügen sich einstellt. Er präjudiziert nichts, im Gegensatz zur „Encephalopathia thyreotoxica“, die als Untergruppe ihre Berechtigung hat, aber auch nur für manche Fälle mit stark encephalitischen Charakterzügen geeignet erscheint.

Der von ZONDEK gewählte Name Basedowcoma erscheint mir insofern nicht ganz glücklich, als eine große Anzahl der Kranken gerade nicht vorher das typische Bild des Basedow, sondern das mehr allgemein zu verstehende Bild der *Thyreotoxikose* geboten haben. Die Thyreotoxikose kann ja als Sammelname mit Recht in Anlehnung an die Ausführungen BERGMANNs und SIEBECKs über die einzelnen Formen der Überfunktion der Schilddrüse sozusagen als Sammelbegriff gestellt werden, ohne daß damit die verschiedenen, jede ihre Eigenart besitzenden Typen des Morbus Basedow gegeneinander ausgespielt werden. Dabei ist der in dem Namen *Thyreotoxikose* enthaltene toxische Anteil des Zustandsbildes gerade für die Krisen von besonderer Bedeutung, während das Vollsyndrom des Basedow nur eine kleinere Gruppe umschließt. Ich möchte deshalb für den Endzustand den Namen *thyreotoxisches Coma* vorschlagen und den weiter gefaßten Begriff der thyreotoxischen Krise für alle die phasenhaften kritischen, ins Präcomatöse bereits hineinziehenden Bilder in Anwendung bringen. Nicht hineingehören unter die thyreotoxischen Krisen bzw. das thyreotoxische Coma die zwar besonders gefährdeten, aber noch nicht *kritischen* Zustände, wie der *adynamische* bzw. *myasthenische* Typ der Thyreotoxikose sowie die leichteren *psychotischen* Reaktionen bei schweren thyreotoxischen Zuständen. Auch hier sehen wir in der Klinik mit ihrer steten Berührung zum wechselvollen Erleben, wie fließend — ohne schroffe Abgrenzung — die Übergänge sich vollziehen. Es würde zu weit führen, wollte man versuchen, durch die nähere Bezeichnung charakteristischer Symptome, die im Einzelfall besonders heraustreten, scharf abzugrenzende Verlaufsformen des Basedow zu schaffen. Man kann sicher von einem „fetten Basedow“ sprechen, wie man vorwiegend „Herzkreislauf“-betonten Formen der Hyperthyreosen begegnet. Daher sei kein Streit um „Diagnosen“, sondern höchstens eine Charakterisierung des Einzelfalles durch die Zufügung des dominanten Krankheitssymptoms beabsichtigt, wenn von verschiedenen „Typen“ gesprochen wird. Was die besonders stark adynamischen Formen des Basedow betrifft, so sei anhangsweise später hierauf noch einmal kurz eingegangen. Vier von mir beobachtete Comakranke sind bereits von H. ZONDEK in seiner einführenden Arbeit näher beschrieben worden, sie werden deshalb nur in der tabellarischen Übersicht mit aufgeführt (Ifd. Nr. 8, 26, 27, 28). 20 Krankengeschichten wurden von meinem Mitarbeiter LAUTERBACH in einer Dissertation zusammenfassend eingehend kasuistisch beschrieben. Ich beschränke mich daher vor allem auf eine tabellarische Zusammenstellung der Symptome bzw. Verlaufsformen. Zwei Fälle wurden nicht in die Zusammenstellung aufgenommen, da ich diese Kranke nur konsiliarisch ante finem in einer anderen Krankenanstalt beobachten konnte und im anderen Fall die Krankengeschichte trotz des zweifelsfreien Ausganges in ein Coma zu wenig Anhaltspunkte für die in der Tabelle zusammengefaßte Symptomatologie ergab (s. Tabelle 2).

Trotzdem sei es gestattet, einige wenige, besonders typische Beispiele als Krankengeschichten kurz wiederzugeben.

Beispiel für eine Remission bei typischer Vorgeschichte eines betont adynamischen Basedows. Die Ursache der akuten Verschlechterung war die Angina.

Ifd. Nr. 8 der Tabelle. Käthe Poch., 16 Jahre (4297/12. 1. 30. UK.). Anamnese: Mit 10 Jahren Scharlach. Menarche 13 $\frac{1}{2}$ jährig, immer regelmäßig, die letzte Anfang November, seitdem nicht mehr. Seit Juli 1929 3—4 Schwindelanfälle pro Tag, auffallende Schwäche,

so daß sie sich zeitweise hinlegen mußte. Dabei wurde die Pat., die sonst „ausgelassen wie ein Junge“ war, apathisch, teilnahmslos und andauernd müde. Pat. konnte den Durst kaum noch löschen und nahm trotz guten Appetites rapide an Gewicht ab. Die Mutter bemerkte, daß der Hals immer dicker wurde. 2 Monate später Schluckbeschwerden („das Essen wollte nicht durch“), Atemnot beim Treppensteigen, Herzklopfen in der Ruhe. Weitere Gewichtsabnahme von $3\frac{1}{2}$ kg in einer Woche. Vorübergehend nahm Pat. Jobramag. Beim Aufenthalt in einer Klinik besserte sich das Berinden unter Lugolbehandlung (amerikanische Lösung 3mal 5 Tropfen).

Status. Mittelgroße Pat. in mäßigem Körper- und Ernährungszustand. Haut feucht. Fettpolster und Muskulatur mäßig entwickelt, geringe grobe Kraft. Sehr dünnes, schütteres Haar. Blasses Gesicht, Lippen cyanotisch, Exophthalmus geringen Grades. Dermographismus ++, starker Tremor man. Halsumfang 33,5 cm. Große, pulsierende schwirrende Struma. Herzspitzenstoß stark nach außen verlagert. Systolisches Geräusch über allen Ostien, Akzentuation des 2. Aortentones. Lungen o. B.

Blutdruck 135/50 mm Hg. Hämoglobin 68%, 6800 Leukocyten, Differentialblutbild: 1 stabkerniger Leukocyt, 53 segmentkernige Leukocyten, 44 Lymphocyten, 2 Monocyten. 15. 1. 31. Grundumsatz +41,5%.

25. 1. Tonsillen geschwollen und entzündet, Temperatur bis nahe an 38°, die Angina bessert sich zunächst, um nach 4 Tagen wieder stärker aufzutreten. Dabei hustet die Pat. stark, fühlte sich elend und schwitzt.

30. 1. Pat. ist noch elender als am Tage vorher, schwitzt sehr stark, ist hochgradig *adynamisch*, auch fällt ihr das Sprechen sehr schwer. Blutbild: Stabkernige 17, Segmentkernige 44, Lymphocyten 20, Monocyten 19.

Hämoglobin 67%, Erythrocyten 3180000, Leukocyten 19400. Blutsenkungsgeschwindigkeit 42 mm.

31. 1. Pat. hat die Nacht sehr unruhig verbracht. Hemmungsloser Stuhl- und Urinabgang. Sie bekommt Traubenzucker 40% i. v. + 20 ccm Natr. bicarbon. 3,7%. 3mal 1 Tropfen deutscher Lugollösung.

Temperatur 38°, Puls um 140. Eiweiß im Urin: Spur. Urobilinogen +++.

2. 1. Pat. wieder munterer, hat das ängstlich gespannte Gesicht verloren. Sprache: Rhinolalia aperta, aber schon deutlichere Sprachbildung als vorher. Hustenstöße und Händedruck sind kräftiger. Temperatur 38°.

4. 2. Wieder verschlechtert. Temperatur 38,2°. Hochgradige Adynamie. Die andauernden kleinen Hustenstöße lassen auf eine abnorme Zwerchfellschwäche schließen. Die Sprache ist nasal verwaschen.

Blutdruck 90/60 mm Hg.

9. 2. Trotz der eingetretenen Besserung im Allgemeinbefinden ist eine hochgradige Adynamie vorhanden.

Bis 2. 3. bessert sich der Allgemeinzustand dauernd, Pat. nimmt an Gewicht zu. Dabei bleibt der Puls immer über 120. Die Entlassung erfolgte auf eigenen Wunsch am 2. 3. 30.

Ein ähnlicher, aber tödlich endender Verlauf findet sich in der folgenden Krankengeschichte:

Lfd. Nr. 7. Elisabeth Ge., 35 Jahre (4897/23. 2. 31. UK.). Anamnese: Mit $1\frac{1}{2}$ Jahren soll die Pat. am linken Arm und linken Bein gelähmt gewesen sein. Als Kind Scharlach, Diphtherie und Masern. Pat. bekommt angeblich epileptische Anfälle, etwa alle 3 Monate, zuletzt am 9. 2. 31. Die Pat. wird dabei nicht bewußtlos, merkt aber schon vorher, wenn ein Anfall kommt.

Vor 2 Jahren bemerkte Pat. nach einem Schreck, daß die Augen größer wurden. Der darauf aufgesuchte Arzt stellte die Diagnose „Basedow“. Der Zustand hat sich in letzter Zeit verschlimmert. Pat. kann nur *schwer sprechen*, ist *hochgradig matt und elend*, des öfteren Durchfälle, häufige Schweißausbrüche. Der Appetit war gut, das frühere Körpergewicht kann nicht angegeben werden.

Aufnahmestatus. Stark reduzierter Kräfte- und mäßiger Ernährungszustand. Die Haut ist abnorm dünn, feucht und warm, Gesichtshaut gerötet. Geringes Fettpolster, Muskulatur mäßig entwickelt, am linken Ober- und Unterarm ausgesprochen atrophisch. Die linke Hand und sämtliche Finger in Beugstellung, Herabsetzung der groben Kraft.

Starker Exophthalmus, so daß bei Lidenschluß die Lider die Augen nichtvollständig decken.

Tabelle 2.

Fall Nr.	Name	Grundumsatz- erhöhung %	Struma	Gewichts- abnahme	Kreislauf- symptome	Coma auslösend	Rachenrötung	Bulbär		Präcämatische motorische Unruhe	Benommen
								Sprache	Schlucken		
1	Be. Gol.	—	+	30 kg	Aorten- vitium, absol. Arrhythmie	Bronchitis	?	?	?	+	+
2	Em. Bys.	—	+	—	+ a. a.	Thrombo- phlebitis, Infarkt?	?	?	?	++	+
3	Kl. Brö.	—	+	+	+	Angina	+	+	+	+	+
5	Jo. Hof.	76,3 42	+	+	+	Angina	+	?	?	+	+
4	Sa. Man.	—	+	+	+ absol. Arrhythmie	Röntgen- bestrahlung	?	+	+ (?)	++	+
6	El. Hop.	52	+	+	+ absol. Arrhythmie	?	—	?	?	+	+
7	El. Gen.	49 32	(+)	+	—	Angina	+	—	—	++	+
8	He. Mat.	44	+	+	—	Angina	+	—	—	—	+
9	Kä. Po.	41,5	+	+	+	Angina	+	+	?	?	+
10	Ag. Kin.	57	+	+	—	?	+	?	?	+	+
11	Ma. Schr.	70 45	+	+	—	Angina	+	—	—	—	+
12	Kl. Ni.	?	+	?	+ absol. Arrhythmie	?	+	?	+	+	+
13	Ma. Ven.	76 63	+	+	—	spontan	?	+	?	+	+
14	Ag. Schr.	?	+	+	+	Enteritis	?	+	?	+	+
15	Eli. Ge.	32	+	+	+	?	+	+	?	+	+
16	An. Goh.	67 40	+	+	+	Angina	+	+	+	+	+
17	Lu. Wol.	36	—	+	—	Röntgen- bestrahlung	?	?	?	?	+
18	Ma. Bla.	32	—	+	—	?	+	+	+	+	+
19	El. Mar.	31	—	?	—	?	+	+	?	+	—
20	An. Böf.	73	+	+	+	?	+	(+)	+	+	+
21	M. Pe.	60	+	+	—	Erbrechen, Psychose	(+)	+	(+)	+	+
22	Qu.	188	(+)	+	—	Angina	+	+	+	+	—
23	Ko.		+	+	+ a. a.	Tuberkulose, Sepsis, zuerst Psychose	?	?	+	+	+
24	Vö.		—	+	a. a. +	Psychose	?	?	?	+	+
25	Schr.		+	—	a. a.	Psychose	+	+	—	+	+
26	Bo.	70 20	+	+	—	Bronchitis	—	—	—	—	+
27	Re.	46	+	+	—	Angina	+	+	+	+	+
28	Scho.	71	+	±	—	Pharyngitis	+	+	+	+	+
29	Ri.	61	—	—	+ a. a.	Durchfälle	+	+	+	+	+
30	Go.	49	—	+	—	Erbrechen	—	+	+	+	—

Symptomtabelle.

Adynamie	Coma	Inkontinenz	Oligurie	Harn		Terminaler Temperaturanstieg	Puls		Exitus let.	Varia
				Albumie	Urobilinog.		vorher	im Coma		
—	—	+	200	+	—	+	100	130	+	Psychische Komponente, Durchfälle
?	+	+	450	—	+	+	90	160	+	
—	+	+	400	?	+	+	120	200	+	Akute Schreckpsychose
—	+	+	250	?	?	+	118	140	+	
—	?	+	?	+	+	+	?	170	+	Präcomatös eingeliefert
?	—	—	300	+	+	—	?	150	+	Präcomatös eingeliefert
+	+	?	?	?	?	+	?	140—100	+	
+	+	—	400	—	—	+	120	138	+	
+	?	+	?	+	+	+	?	140	+	Präcomatös eingeliefert
+	+	+	400	—	+	+	100	135	+	
+	+	+	250	+	+	+	100	136	+	
+	+	—	550	+	+	+	?	> 160	+	Präcomatös eingeliefert
+	+	—	—	+	+	+	80	136	+	
+	+	?	450	+	?	+	80	180	+	
+	+	+	+	+	+	+	120	216	+	Präcomatös eingeliefert
+	+	—	250	—	—	—	100	160	+	
+	+	?	?	?	?	+	120	+	+	
+	+	?	50	?	?	+	120	160	+	
+	—	—	—	—	—	(+)	?	120	—	Präcomatös eingeliefert
+	—	—	—	+	—	+	?	100—118	—	Präcomatös eingeliefert
+	+	—	—	—	—	(+)	110	120	—	Stärkere Pigmentierung der Haut
+	—	—	—	—	+	+	100	100	—	Schlagartiger Jodeffekt
+	2mal	+	?	+	+	+	100	160	+	Schwere Psychose mit Spontanremission
?	+	+	+	—	?	+	84		+	Präcomatös eingeliefert
+	+	+	—	(+)	—	+	150	160	+	Präcomatös eingeliefert
(+)	+	+	—	(+)	—	+	120	140	+	Bereits durch Jod gebessert gewesen
+	+	—	—	—	—	—	120		—	Th.: Chinin, Traubenzucker
+	+	+	?	?	—	+		120	+	
+	+	+	+	—	+	—	110	150	+	Gleichzeitig Diabetes
+	—	—	—	(+)	—	—	110	110	—	2 „Krisen“

Tonsillen vergrößert, nicht entzündet, Zunge feucht und leicht belegt.

Lungen o. B. Herz: Über sämtlichen Ostien leises systolisches Geräusch. Puls leicht unterdrückbar um 126/Min. Blutdruck 105/55 mm Hg. Abdomen frei.

Urin bis auf eine Vermehrung des Urobilinogens o. B.

Verlauf. Medikation: Mixt. Erlenmeyer 3 × 1 Eßlöffel.

Blutbild. Hämoglobin 88%, Erythrocyten 4,9 Mill. Leukocyten 4400. Differentialausstrich: 3 Eosinophile, 3 stabkernige, 54 segmentkernige Leukocyten, 35 Lymphocyten, 5 Monocyten. Grundumsatz +31,8%.

1. 3. Pat. bekommt erhöhte Temperatur bis 37,6°. Puls 120/Min.

6. 3. Nach Abfall in den letzten Tagen wieder 37,6° Temperatur. *Gerötete und geschwollene Tonsillen.* Pat. wird immer apathischer, *die Adynamie nimmt zu.*

10. 3. Weiter verschlimmert; die in die Höhe gehaltenen Arme fallen schlaff herunter; die Teilnahmslosigkeit nimmt zu.

11. 3. Ausgesprochenes Coma.

12. 3. Pat. kann nicht mehr schlucken, nicht husten, *der Kiefer hängt schlaff herunter*, die Adynamie weiter verstärkt. Inkontinenz.

12700 Leukocyten, 4,9 Mill. Erythrocyten.

16. 3. Trotz Exzitantien und Sauerstoffgaben unter Anstieg des Pulses auf 216/Min. letal.

Sektionsprotokoll. 16. 3. 31. Gewicht 36,5 kg, Größe 161 cm. Hochgradige Abmagerung. Herzmuskel dunkel, trocken, sonst o. B. Lungen links gestaut, rechts mehr emphysematös. Im linken Unterlappen eitrig Bronchiolitis und vereinzelt bronchopneumonische Herde. Struma parenchymatosa 55 g. Makroskopisch kein Kolloid sichtbar. Thymus persistens 25 g. Nebennieren zeigen mittleren Lipoidgehalt. Lymphatischer Rachenring kräftig. Milz 150 g. Stauungsinduration. Im oberen Drittel des Oberschenkels rotes Knochenmark. Kräftiger lymphatischer Apparat des Darmes. Gehirn: Gewicht 900 g. Rechte Hemisphäre hypoplastisch. Sulci und Gyri stellenweise überhaupt nicht entwickelt. Basalgefäße und Hypophyse o. B.

Pia über dem rechten Schläfenlappen leicht bräunlich pigmentiert, ebenso der entsprechende Teil der Dura. Extremes Hydrocephalus int. In der rechten Hemisphäre ausgedehnter Rindendefekt. Schnitt durch die Ganglien ergeben normale Substanzzeichnung.

Mikroskopisch nichts untersucht.

Die 3. Krankengeschichte bringt die Früherkennung einer ins Präcoma gleitenden Kranken.

Frau Mar. (Ifd. Nr. 19 der Tabelle). 49 Jahre (572/20. 5. 37. RK.). *Anamnese:* Als Kind bleichsüchtig und blutarm. Mit 14 Jahren Scharlach. Auch weiterhin bleichsüchtig. Mit 22 Jahren Typhus. Mit 32 Jahren herz- und lungenkrank. 42jährig „Nervnrheumatismus“. Pat. konnte $\frac{1}{4}$ Jahr lang nicht auftreten. Mit 48 Jahren „nervenkrank“. Menses sind noch regelmäßig, stark und schmerzhaft. Zunehmendes Schwächegefühl und Kraftlosigkeit in letzter Zeit. Seit 8 Tagen *kein Schlaf mehr.*

Status. Mittelgroße, magere, blasser Frau, vollkommen kraftlos, leichte Schwellung der Beine. Sprache monoton. Pat. ist völlig energielos. Die Haut ist sehr warm, mäßig feucht, zeigt eine recht erhebliche Bräunung (Pat. stammt vom Lande, *Ende Mai!*).

Lidspalten beiderseits etwas weit, Exophthalmus etwas ausgeprägt. Pupillen beiderseits weit, reagieren gut auf Licht und Konvergenz. Graefe —. Moebius rechts +. Zunge leicht belegt; am Hals keine Drüsen. Puls regelmäßig, um 120. Herz und Lungen ohne pathologischen Befund. Abdomen frei. Tremor und Schwäche der Hände, Patellarsehnenreflexe beiderseits gesteigert, kein Babinski.

Urin sauer, kein Eiweiß, keine Urobilinogenvermehrung. „Kreatin“stoffwechsel s. später (Abschnitt Kreatinurie).

Verlauf. Pat. ist sehr aufgeregt, neigt zum Weinen. Im Vordergrund steht aber die enorme *Adynamie.* Pat. bekommt Hälsana und Cebion sowie Vogan. Zur Beruhigung Tinct. Valerian.

Grundumsatz am 24. 5. +31%. Temperaturen subfebril, Puls regelmäßig bis 120.

25.—31. 5. Zur Beruhigung der Pat. mit dem Ziel einer Hirnstammwirkung Prominal 3mal 0,2. Die Wirkung tritt prompt ein. Temperatur geht herunter, nachher auch der Puls bis 100, der durch das Hinzutreten der Menses noch etwas schwankt.

31. 5. Grundumsatz nur noch +19%.

Blutsenkung 1:3 mm. Blutbild: Hämoglobin 90%. Leukocyten 4900. Differentialblutbild: 3 Stabkernige, 46 Segmentkernige, 47 Lymphocyten, 4 Monocyten. Blutdruck 140/70. Gute Urinausscheidung (bis 1500 ccm/Tag bei 1000 ccm Aufnahme).

Am 3. 6. ist die Pat. aufgestanden, aber vor Schwäche umgefallen. Danach Schmerzen in der linken Hüfte, das Bein ist frei beweglich, nur leichter Stauchungsschmerz. 7. 6. 38. Das Sprechen fällt schwer, das Phonieren des „R“ ist undeutlich, Pat. verschluckt sich leicht. Rachen stark gerötet, trocken. Es wird ein drohender comatöser Zustand angenommen und zur Jodbehandlung übergegangen.

7.—22. 6. Unter Jodgorgon 2mal $\frac{1}{2}$ Tablette täglich Absinken des Pulses zwischen 80 und 100/Min. auffallende Besserung des Gesamtbefindens. Gewichtszunahme, Pat. fühlt sich kräftiger.

Grundumsatz am 15. 6. +11%. In den letzten 5 Tagen Injektion von 20 ccm Traubenzucker. Pat. wird zur Operation verlegt. Puls gut gefüllt, 84/Min. Verhältnismäßig guter Allgemeinzustand.

22. 6. Operation: Strumektomie.

Mikroskopische Untersuchung des excidierten Stückes (Dr. BENOIT). Mikrofollikuläre, äußerst kolloidarme Struma. Lymphatisches Gewebe nur in geringem Maße vorhanden. Teilweise in den Drüsenfollikeln Knospenbildungen, sonst überall einschichtiges, stellenweise mehrschichtiges Plattenepithel. Nachbehandlung mit abfallenden Dosen Lugollösung. Am 13. 7. nach guter Verheilung der Narbe, auf die Innere Abteilung zurückverlegt. Grundumsatz geht über +23% auf +13% zurück. Pat. klagt anfangs noch über Schmerzen und Schwäche in den Beinen. Gute Besserung nach Hälsana und Cebion.

4 Wochen nach der Operation. Herz klinisch und röntgenologisch o. B. Puls durchschnittlich 80 pro Minute. Im EKG. positives T in allen Ableitungen. Über 4 kg Gewichtszunahme. Entlassungsbefund: Die Adynamie ist an den schlaffen Bewegungen und dem müden Sprechen noch immer sichtbar, aber gegenüber dem Aufnahmebefund erheblich gebessert.

Eine weitere, sehr charakteristische Krankengeschichte betrifft

Frau Bl., lfd. Nr. 18 (4120/36. RK.) 56 Jahre, 24. 3. 37. Seit dem 48. Jahr in der Menopause. Von Mitte Dezember 1936 zunehmendes Zittern der Hände und Füße, so daß Pat. auch größere Gegenstände nicht mehr fassen kann und der Gang allmählich unsicher wird. In letzter Zeit faßt Pat. auch schwer auf, weint bei den kleinsten Anlässen, sieht zuweilen Gestalten und redet wirt durcheinander. Das Sprechen fällt zunehmend schwerer. In 3 Monaten hat sie 10 kg an Gewicht abgenommen.

Befund. Zarte Frau, deren Muskulatur vollkommen adynamisch ist. Haut und Schleimhäute mäßig durchblutet. Haut *bräunlich* gefärbt. Lippen sehr trocken, Zunge gerötet. Pat. spricht sehr langsam — wie gehemmt. Eine Struma ist nicht zu erkennen, kein Exophthalmus. — Temperatur 36°, Puls regelmäßig 120. Blutdruck 140/80. — An Herz und Lungen sowie am Abdomen kein pathologischer Befund. Alle normalen Reflexe lebhaft. Sensibilität nicht gestört. Grundumsatz +32%.

25.—28. 2. Pat. wird matter, ist zeitweise unklar. Sprechen langsamer und unbeholfener. Kann kein „R“ artikulieren. Reflexe lebhaft, erschöpfbare Fußkloni beiderseits. Da Pat. oft sehr unruhig ist, schreit, sich hin und her wälzt, ist es notwendig, Sedativa zu geben: Luminal, Laudanon, Chloralhydrat. Einleitung einer Jodbehandlung.

Pat. wird trotzdem in den folgenden Tagen lethargischer, kommt ab und zu in Erregungszustände. Puls schlechter gefüllt, über 120. Die Urinmenge, die in den letzten Tagen 350—400 ccm betrug, ist heute nur 50 ccm (29. 3.), das spezifische Gewicht beträgt 1025.

30. 3. Vollkommene Lethargie. Pupillen starr, Reflexe beiderseits lebhafter als anfangs. Lumbalpunktion: Liquor klar, Druck im Steigrohr 25 cm. Nonne: —. Pandy: (+). 3 Zellen. Zucker 0,239g-%. — Der Puls bleibt auch weiterhin sehr schlecht. Strophanthin sine effectu. — Exitus letalis am 31. 3.

Sektion (Priv.-Doz. Dr. BENOIT). Bis auf eine strangförmige Verwachsung der rechten Spitze lassen sich die Lungen gut ablösen. Bis auf geringe Hypertrophie des linken Ventrikels sind die Thoraxorgane o. B. Die Milz zeigt etwas vermehrte Follikelzeichnung. An der Thyroidea makroskopisch keine Veränderungen im Sinne einer Struma parenchymatosa, nur geringe Vergrößerung. Mikroskopisch: In den Follikeln proliferierendes Epithel, mehrschichtig. In den Lumina wenig Sekret. Gehirn: Grau und weiße Substanz sehr blutreich, ähnlich wie bei einer Encephalitis. Quellungen der 3. Schicht des Großhirns im Sinne der schweren NISSLSchen Zellerkrankung.

Es würde zu weit führen und nur ermüdend sein, wenn wir alle im Prinzip ähnlichen Krankheitsgeschichten einzeln wiedergeben würden. In der Tabelle 2 ist in Form einer Übersicht der Versuch gemacht, die wichtigsten Symptome herauszustellen. Wie stets einer tabellarischen Zusammenstellung Fehler bzw. Lücken und Unzulänglichkeiten angehören, so ist auch hier vieles nur ganz cursorisch wiedergegeben. Daß in einzelnen Fällen der Grundumsatz nicht aufgeführt ist, liegt daran, daß bei diesen Kranken eine Bestimmung des Gasstoffwechsels nicht mehr möglich war. In vielen anderen Fällen ist, da die einzelnen Assistenten auf das Krankheitsbild nicht so eingestellt waren und erst im Laufe der Zeit sich eine klarere Vorstellung von der Symptomatologie entwickelte, manches wichtige Symptom sicherlich nicht in den Krankengeschichten herausgehoben, so daß es nicht angeführt werden konnte. In fünf Fällen ist die besonders im Vordergrund stehende Psychose hervorzuheben (Ifd. Nr. 1, 21, 23, 24, 25). Bei einer Kranken (Ifd. Nr. 29) bestand gleichzeitig ein mittelschwerer, aber nicht zur Azidose neigender Diabetes. Durch ein Pilzgericht wurden schwere Durchfälle ausgelöst, die dann zur rapiden Allgemeinverschlechterung und einer enormen Verstärkung der bereits vorher bestehenden Adynamie führten. Bis zum Eintritt des Comas war die Herzaktion zwar beschleunigt, aber regelmäßig. Erst im Terminalstadium kam es zur Arrhythmia absoluta. Außer dieser einen Beobachtung mit intestinalen Anfangssymptomen sind in meinem Krankengut nur 3mal Erbrechen bzw. schwere Durchfälle besonders hervorgetreten. Viel häufiger ist dagegen das an eine Pseudobulbärparalyse erinnernde Bild beobachtet worden. Unter den auslösenden Ursachen (s. a. Tabelle 3 im Abschnitt: Ätiologie) finden wir 9mal eine Angina, wobei, wie bereits in der Symptomatologie erwähnt, manche Befunde nicht einer follikulären Angina tonsillaris entsprachen, sondern mehr einer allgemeinen Rachenrötung. Sehr häufig fällt bei diesen Kranken der trockene, tonlose Husten auf, einmal ist nur eine Pharyngitis erwähnt (Ifd. Nr. 28), während die Tonsillen frei geblieben waren. Oft ist dann, vor allem im Zustand völliger Bewußtlosigkeit, der Rachen mit einem zähen Schleim angefüllt, der nicht abgehustet werden kann. Die Arrhythmia absoluta (a. a.) ist nur 9mal beobachtet worden. Wahrscheinlich ist in den allerletzten Stunden ante exitum der Puls doch noch häufiger total arrhythmisch geworden. Einige Male trat die Arrhythmia absoluta auch erst mit der Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein. Besonders bemerkenswert und tragisch sind solche Fälle, die bereits im Zustand wesentlicher Besserung sich auf der Abteilung irgendeine banale Infektion zuzogen und dann dem tödlichen Coma verfielen. Die Basedowkranken, denen es immer zu heiß ist, haben eine besondere Neigung, sich bloß zu legen und barfuß bzw. wenig bekleidet herumzulaufen. Sind dann, wie dies in einem Krankenhaus in den Monaten gehäufte Infektionsfälle nicht zu vermeiden ist, die Krankenräume mit Krankheitserregern mehr oder weniger überschwemmt, so ist leicht die Gelegenheit für eine Infektion und damit für einen bedrohlichen Zustand gegeben. Ähnlich wie beim Diabetiker eitrige Infekte die Stoffwechsellage verschlechtern und dadurch den Kranken gefährden, sollte man darauf achten, Basedowkranke strikte vor Patienten mit Angina und Grippebronchitiden zu schützen (s. auch MEYLER). Ebenso ist besonderer Wert auf die psychische Überwachung der Basedowkranken zu legen. Starke Schreck-erlebnisse (s. z. B. Fall 3, Herunterfallen eines harten Gegenstandes auf den

Kopf der Patientin), aber auch sonstige Erschütterungen des leicht zu treffenden Seelenlebens der Basedowkranken kommen als auslösende Momente sehr oft in Frage. Erwähnt sei noch kurz Fall 23, wo neben einer bereits bestehenden Tuberkulose nach einer Spontanremission von einer schweren Psychose durch eine zunehmende Verschlechterung des Lungenbefundes mit jetzt unspezifischer Ätiologie und allgemeiner Sepsis in wenigen Tagen der Zusammenbruch eintrat. Die Patientin wird von mir nicht wegen ihres zum Tode führenden zweiten Schubes, sondern wegen ihrer typischen ersten, vorwiegend psychotischen Phase, die auch bis zur Bewußtlosigkeit geführt hatte, unter die Comafälle eingereiht. Was die Tödlichkeit betrifft, so ist aus dem Überblick der Jahrestabellen zu ersehen, wie zum mindesten in den letzten Jahren mit der energischen Jodtherapie und mit der frühzeitig einsetzenden Behandlung adynamischer Fälle sich doch eine Wendung zum Besseren in der Voraussage feststellen läßt. Trotzdem sah ich auch ohne Jod oder zum mindesten mit einer nur ganz geringen Joddosis einige Remissionen — ich möchte sie direkt als Spontanremissionen bezeichnen — aus bereits schwerst comatösen Zuständen, was auch im Schrifttum in einigen Beobachtungen festgelegt ist. Andererseits kann auch trotz höchster Dosierung und frühzeitigem Eingreifen mit Jod ein nicht mehr aufzuhaltender, tödlich verlaufender Ausgang erfolgen, vor allem dann, wenn die Fälle sich bereits vorher als jodrefraktär erwiesen haben. Anscheinend besteht bei den Kranken eine besondere Disposition zum Coma, denn in der Anamnese finden sich gelegentlich Angaben über einen ähnlichen Zustand.

IV. Ätiologie bzw. führendes Initialsymptom.

Welche Ereignisse sind es nun, die das thyreotoxische Coma auszulösen oder einzuleiten pflegen? Es ist dabei schwer zu trennen zwischen Ätiologie — also auslösenden Komplikationen, die nicht an und für sich zum Krankheitsbild gehören, wie z. B. einem hinzutretenden Infekt — oder dem besonders hervorstechenden Anfangssymptom als Ausdruck gesteigerter Toxizität des Krankheitsbildes (z. B. Erbrechen, Durchfälle, Psychosen). Bei Durchsicht unseres Krankengutes dürfte an erster Linie ein *banaler Infekt* stehen. In einer großen Anzahl der von uns selbst beobachteten Fälle und auch der aus dem Schrifttum zusammengestellten Kasuistik werden Anginen und andere leichte katarrhalische Erkrankungen genannt, die den dramatischen Ablauf der Krankheit eröffneten (s. Tabelle 3). In der vorliegenden Tabelle haben wir einen Überblick über die auslösenden Momente gegeben, wobei aber bei Betrachtung dieser statistischen Zusammenstellung daran erinnert werden muß, daß gerade die so häufig angeführte „Angina“ nicht typisch verlief, sondern sehr oft nur in einem stark geröteten Rachen mit geschwellenen Tonsillen bestand und die sonst üblichen follikularen Eiterherde und Beläge oft vermißt wurden. Die Rachenrötung ist an und für sich ein wichtiges Symptom des beginnenden Comas [s. auch FR. v. MÜLLER, KROTOSKI (1934), WIJNBLADE] ebenso wie das stets vorhandene Fieber; beide zusammengenommen veranlassen dann den klinischen Betrachter, darin den zusammengehörigen Ausdruck der beginnenden Tonsilleninfektion anzunehmen. Außerdem haben wir in der Tabelle Wert darauf gelegt, nur den im Beginn beobachteten Infekt anzugeben. Entwickelt sich im weiteren Verlauf der thyreotoxischen Krise eine Bronchopneumonie, so muß diese unbedingt anders aufgefaßt werden, zumal bei der zunehmenden Benommenheit durch Stase und

Tabelle 3. Ätiologie bzw. Initialsymptom.

Autor, Jahr der Veröffentlichung	Angina oder Infekt der Luftwege	Erbrechen, Durchfälle	Psychose, Psychischer Shock, Schlaf- losigkeit	Operation an anderen Organen	Be- strahlung	Gesamtzahl der Fälle
FR. V. MÜLLER (1893)	1	1	1	—	—	5
RANKIN (1896)	—	1	—	—	—	1
SUTCLIFF (1898)	—	1	—	—	—	1
OPPENHEIM (1902)	—	1	—	—	—	2
KLIEN (1904)	—	—	—	—	—	1
BRUNS (1904)	—	—	—	—	—	1
KESSEL u. HYMAN (1924)	3	—	—	2	—	9
STARR (1927)	—	2	—	—	—	2
FISCHER (1927)	(1)	—	—	—	3	3
GOETTE (1930)	—	—	—	—	1	1
PRÜFER (1931)	—	—	—	—	6	11
GREENE (1932)	—	—	—	2	—	2
KROTOSKI (1932)	1	—	—	—	—	1
BAYLEY (1934)	8	—	17	—	—	51
WIJNBLADH (1936)	—	—	1	—	—	5
GÜLZOW (1938)	—	—	—	—	2	2
SCHILDKNECHT (1938)	—	—	—	—	1	1
Eigene Beobachtungen (einschließlich der Fälle H. ZONDEK)	13	4	4	—	2	32
	27	10	23	4	15	131

Verschlucken leicht eine Bronchopneumonie komplizierend sich zugesellen wird, wozu bei der stets vorhandenen Infektresistenz ja genügend Veranlassung vorliegt.

Im allgemeinen ist der Thyreotoxische besonders leicht Infekten ausgesetzt, da er infolge des inneren Hitzegefühls kühlen Luftzug liebt und sich gern bloß legt. Außerdem scheint bei den meisten Schilddrüsenkranken mit Überfunktion der Thyreoidea eine Herabsetzung der Immunitätslage zu bestehen. Wir möchten daher, wie erwähnt, davor warnen, Basedowkranke mit Infektionskranken, vor allem solchen mit Angina und Grippe zusammenzulegen, da die Hyperthyreosen schnell den Infekt aufnehmen und durch diese Komplikation sehr bedroht sind.

Vor allem in dem amerikanischen Schrifttum werden akute Magen- und Darmerscheinungen als ursächliches Moment bzw. Auftakt der katastrophalen Verschlechterung genannt. Sie pflegen sich, wie bereits bei der Symptomatologie besprochen, in erster Linie in unstillbarem Erbrechen zu äußern.

Ferner wird, wie aus dem Schrifttum hervorgeht, ein Coma gehäuft durch operative Eingriffe ausgelöst, die sich dabei gar nicht nur auf die Schilddrüse zu erstrecken brauchen. Wird z. B. bei einem sonst leichten Fall von Hyperthyreose eine Gallenblasenoperation oder eine Appendektomie ausgeführt, so kann diese den Anstoß zu einem Coma geben (GREENE und GREENE). Sogar harmlose Zahnextraktionen, ja sogar eine Hammelblutinjektion (PRÜFER) werden als auslösendes Moment angeführt. Schließlich sind schwere seelische Erregungen als Ursache zu betrachten (z. B. ein Autounfall). Einer besonderen Betrachtung bedürfen die Comafälle, die nach *Röntgenbestrahlungen* beobachtet wurden, wofür im Schrifttum zahlreiche Belege vorhanden sind [GÜLZOW, SCHIÖDT (1932), SCHILDKNECHT, PRÜFER (1931), ZWEIFEL (1932), GOETTE]. Zwar erscheint es mir

unangebracht, die bei den Operationen sich ergebende Mortalität mit den gelegentlichen Todesfällen nach Röntgenbestrahlungen in eine Beziehung zu setzen, zumal das dabei jedesmal zugrunde zu legende Krankengut für beide Gruppen keinen Vergleich zuläßt (im allgemeinen werden ja nur leichtere und mittelschwere Fälle röntgenbestrahlt). Auch sollte man nicht die gelegentlich sich nach Röntgenbestrahlung einstellenden schweren thyreotoxischen Reaktionen, die bis zur Krise und zum Exitus führen können, dem Verfahren an und für sich zur Last legen, da jeder größere Eingriff eine gewisse Gefahr mit sich bringen muß. Aber es ist doch notwendig, daß sich jeder Therapeut bewußt ist, daß nach einer Röntgenbestrahlung eine schwere thyreotoxische Krise mit sogar tödlichem Ende auftreten kann. Man wird daher SIEBECK nur zustimmen können, wenn er auch für die Bestrahlung eine Vorbehandlung wie vor der Operation verlangt.

Schließlich ist aber in einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Beobachtungen das thyreotoxische Coma anscheinend spontan ohne irgendeine greifbare äußere auslösende Ursache aufgetreten, und ich möchte WIJNBLOED vollkommen recht geben, wenn er das thyreotoxische Coma als eine Art des „natürlichen Todes“ dieser Thyreotoxikosen ansieht. Bei dem phasenhaften Verlauf, den jede Thyreotoxikose zu nehmen pflegt, ist es ohne weiteres vorstellbar, daß eine dieser Phasen schließlich bis zum Coma führen kann.

V. Pathogenese.

Im folgenden soll versucht werden, durch einige Beobachtungen über die pathologische Physiologie des Schilddrüseninkrets, seine Beziehungen zum Stoffwechsel der Leber und des Muskels sowie durch die Korrelationen zu anderen innersekretorischen Drüsen die Pathogenese der thyreotoxischen Krisen zu beleuchten. Die Befunde, die bisher erhoben wurden, sind zwar nur gering, so daß erst einige Blickpunkte für die einzelnen Zusammenhänge beim Zustandekommen des thyreotoxischen Comas vor unser Auge treten.

a) Einwirkungen des Schilddrüsenhormons auf den Muskelstoffwechsel.

Da die zunehmende Muskelschwäche eines der wichtigsten Symptome ist, das ein thyreotoxisches Coma einzuleiten pflegt, scheint es aussichtsreich, die sehr häufigen Störungen des Muskelstoffwechsels beim Basedow mit dem Zusammenbruch beim thyreotoxischen Coma in Zusammenhang zu bringen. Die Einwirkungen des Schilddrüsenhormons auf den Muskelstoffwechsel sind sehr vielgestaltig, teils direkt, teils indirekt durch einen auf den Leberchemismus erfolgenden Impuls. CRAMER und KRAUSE sowie PARHON stellten 1913 unabhängig voneinander fest, daß nach Schilddrüsenverfütterung die Leber glykogenarm wird. Diese grundlegenden und für das Verständnis der Thyreoidinwirkung besonders wichtigen Beobachtungen wurden von zahlreichen Seiten bestätigt (Literatur s. bei ABELIN). Man mißt heute sogar die Schutzwirkung eines Stoffes gegenüber dem Schilddrüsenhormon bzw. dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens an seinem Vermögen, die Glykogenverarmung aufzuhalten, z. B. die Schutzwirkung mancher Diätformen (ABELIN) oder von Vitaminen und Aminosäuren (OEHME und FISCHER, SURE und THEISO). Dabei ergeben sich für diese, den Chemismus der Leber in einer ihrer wichtigsten Aufgaben treffenden Funktion an der Leberzelle keine histologischen Unterlagen.

Das Leberglykogen scheint gegen das Schilddrüsenhormon wesentlich empfindlicher zu sein als das Muskelglykogen. Unter den üblichen Versuchsbedingungen, unter denen es nach Thyroxin oder Thyreoidinzufuhr gelingt, den Glykogengehalt der Leber deutlich herabzusetzen, erfährt der Muskelglykogengehalt noch keine Verminderung (PARHON, BÖSL). Erst Nahrungseinschränkung auf die Hälfte des Normalbedarfs hatte bei Thyroxintieren eine Verminderung des Muskelglykogengehaltes zur Folge, die stärker war als die der Kontrolltiere. Neuerdings berichtet zwar BRENTANO (2) über recht beträchtliche Verminderungen des Glykogengehaltes des *Musc. tib. anterior* nach 1—3maliger Thyroxingabe bei Kaninchen. Ebenso wirkt sich die längere Zufuhr von größeren Mengen Schilddrüsenhormon aus [PARHON, CRAMER, ABELIN und VUILLE sowie BRENTANO (2)]. Auch die Befunde am Herzmuskel weisen darauf hin, daß der Glykogenvorrat des Herzens intensiver festgehalten wird als der der Leber. So hat nach HAENDEL und MUNILLA Thyroxin wenig Einfluß auf den Glykogengehalt des Herzmuskels. Doch auch hier scheint langfristige Einwirkung des Hormons, noch dazu in hohen Dosen, das Bild zu ändern. So fanden STEPPUN, NAUMOWA und UGAROWA bei Kaninchen, die 2 Wochen lang täglich 0,2 g getrockneter Rinderschilddrüse erhalten hatten, eine starke Verminderung des Glykogens im Herzmuskel (von durchschnittlich 0,21 % auf 0,089 %, bei gleichzeitiger Zunahme des Fett- und des Rest-N-Gehaltes). Zu entsprechenden Ergebnissen kam DEFAUW. Die Verarmung der Muskeln an Glykogen hat enge Beziehungen zum Kreatinstoffwechsel, der für die thyreotoxischen Krankheitsbilder von besonderer Bedeutung ist. Das Vorkommen größerer Kreatinmengen im Muskel wurde zuerst von LIEBIG nachgewiesen. FISKE und SUBBAROW (1929) sowie EGGLETON (1929) fanden die Bindung des Kreatins an Phosphorsäure und konnten zeigen, daß bei der Muskel-tätigkeit die Kreatinphosphorsäure, das sog. „Phosphagen“ aufgespalten und in der Erholungsphase wieder resynthetisiert wird. Das Kreatin erscheint unter normalen Umständen nicht oder nur in geringen Mengen im Harn, es wird durch Abspaltung eines Moleküls Wasser in Kreatinin umgewandelt. SHAFFER machte 1907/08 auf die engen Beziehungen des Kreatins bzw. Kreatinins zum Muskelstoffwechsel aufmerksam; wir werden hierauf später noch ausführlicher einzugehen haben.

Kreatinin ist im wesentlichen eines der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels. Die im Harn bei kreatininfreier Ernährung (vor allem fleischfrei) ausgeschiedene Kreatininmenge ist recht konstant [FOLIN (1904)] und kann vor allem zur Masse der Muskulatur jedes Individuums in Beziehung gesetzt werden (SHAFFER und BÜRGER). Die Gleichmäßigkeit der Kreatininesamtausscheidung beim Gesunden geht so weit, daß man die Gesamtkreatininmenge dazu benutzt, die Vollständigkeit der über 24 Stunden gesammelten Harnmenge zu überprüfen. Der „Kreatinin“-koeffizient, worunter man das Verhältnis

$$\frac{\text{Kreatinin (in mg der 24 Stunden-Harnmenge)}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$$

versteht, liegt beim Mann zwischen 20 und 26, bei der Frau zwischen 14 und 22. Der Unterschied, den der Kreatininkoeffizient zwischen Mann und Frau aufweist, ist in erster Linie durch die Entwicklung der Muskulatur bedingt. Die durchschnittliche Tagesmenge an Gesamtkreatinin — worunter das präformierte Kreatinin und das als Kreatinin umgerechnete, eventuell im Harn auftretende Kreatin zusammengerechnet verstanden wird — beträgt 1—2 g.

Bemerkenswerterweise findet sich beim Basedow und den Thyreotoxikosen eine nicht unbeträchtliche Verminderung des Kreatinins. Man muß zwar bei der Beurteilung mancher Befunde des Schrifttums sich die Frage vorlegen, ob eventuell dadurch, daß nur das präformierte Kreatinin bei den Harnanalysen erfaßt wurde (da man die — wie später zu besprechen sein wird — sehr häufige nicht unbeträchtliche Kreatinurie nicht mitbestimmte), die Kreatininmengen wesentlich zu niedrig gefunden wurden. Andererseits ist eine deutliche Verminderung der Gesamtkreatinmenge für zahlreiche Fälle nicht abzustreiten. Eine niedrige Kreatininausscheidung (bereits bezogen auf das an und für sich reduzierte Körpergewicht) wurde 1907 von SHAFFER mitgeteilt. SHAFFER zog damals schon den Schluß, daß Kreatinin nicht das Endprodukt des gesamten Gewebsstoffwechsels sein könne, da letzterer beim Basedow doch gerade gesteigert ist.

Von deutschen Autoren beschrieb FORSCHBACH (1908) als erster, daß trotz gesteigerten Gesamtumsatzes bei Basedowkranken der Kreatiningehalt des Harnes enorm niedrig ist. Die von ihm gefundene Kreatininmenge von 12,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht bei einem weiblichen Basedowkranken liegt deutlich unter dem normalen Kreatininkoeffizienten (14—22).

FELDMANN und A. WILHELM untersuchten bei Kranken mit Überfunktion der Schilddrüse das Kreatinin. Da nach ihrer Auffassung nur sehr wenig Kreatin ausgeschieden wird, glaubten sie darauf verzichten zu können, dieses mitzubestimmen, eine Auffassung, die nach dem jetzigen Stand unseres Wissens nicht berechtigt ist. Sie fanden mit steigendem Grundumsatz abnehmende Kreatininmengen. An Stelle des aus Normalanalysen ermittelten Durchschnittswertes von 1525 mg pro die sahen sie Verminderungen bis auf 300 mg täglich. Sie bringen die verminderte Kreatininausscheidung in Beziehung zur Hypotonie der Basedowmuskulatur. Besserte sich der Zustand der Kranken, so stieg die Kreatininausscheidung an. Auch HEDRICH bestätigte die Verminderung der Kreatininausscheidung, vor allem bei schweren Fällen. Er fand, daß nach Kreatininbelastungen das normalerweise wieder im Harn auszuscheidende zusätzlich zugeführte Kreatinin bei schweren Hyperthyreosen retiniert wurde.

EDMER beschreibt ebenfalls bei Hyperthyreosen häufig eine Verminderung der Gesamtkreatininausscheidung, jedoch konnte er keine Parallelität zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Verminderung des Gesamtkreatinins feststellen. Ähnlich sind die Befunde von KEPLER und BOOTHBY, die bei einer sehr großen Zahl von Normalen, Hyperthyreosen und anderen Schilddrüsenkranken die Kreatin- und die Gesamtkreatininausscheidung bestimmten.

Eine wesentlich größere Bedeutung für die Klinik der Schilddrüsenerkrankungen besitzt *das Auftreten von Kreatin im Harn*. Wie bereits erwähnt, wird normalerweise das aus dem Muskelstoffwechsel anfallende Kreatin durch intermediären Stoffwechsel in Kreatinin übergeführt. Kreatin tritt nur bei Kindern bis zum 12.—13. Lebensjahr (ISEKE) sowie bei Frauen vor allem post partum in kleineren Mengen im Harn auf (bis zu 100 mg täglich) (SHAFFER, KEPLER und BOOTHBY, HODGSON und LEWIS), fernerhin zeigt es sich auch bei Gesunden nach längerem Hungern. Zwar ist die Ausscheidung von Kreatin im Harn bei einer größeren Zahl krankhafter Vorgänge bekannt, so z. B. bei fieberhaften Zuständen, bei Azidose und vor allem bei Myopathien, wo in erster Linie die Erkrankungen des peripheren Muskels bzw. peripheren Neurons zu einer vermehrten

Ausscheidung von Kreatin im Harn führen bei dementsprechender Verminderung des dehydrierten Kreatinins (MILHORAT). Das Erscheinen größerer Mengen von Kreatin ist bei kreatinfreier Ernährung sicherlich der Ausdruck einer Stoffwechselstörung, die in erster Linie in die Muskulatur zu verlegen ist. CATHCART (1909) beobachtete, daß die beim Menschen durch Hunger hervorgerufene Kreatinurie nach Zufuhr von Kohlehydraten aufhörte, während Fett und Eiweiß allein keinen Einfluß auf sie ausübten. PALLADIN konnte beim Hund, bei weißen Ratten und Meerschweinchen durch Kohlehydrathunger stets eine Kreatinausscheidung erzwingen, die durch Kohlehydrat-, aber auch Milchsäurezufuhr schnell verschwindet. Der Grad der Azidose, der z. B. beim Hunger auftritt, ist nicht für die Höhe der Kreatinausscheidung verantwortlich (RIESSER und BRENTANO). BRENTANO hat in zahlreichen Untersuchungen, teilweise gemeinsam mit RIESSER, den sehr bemerkenswerten Schluß gezogen, daß Kreatin stets dann im Harn auftritt, wenn der Kohlehydratstoffwechsel in der quergestreiften Muskulatur so weit gestört ist, daß der größte Teil des Glykogens aus der Muskulatur abgegeben ist. BRENTANO konnte zeigen, daß eine experimentelle Kreatinurie beim Kaninchen erst dann auftritt, wenn das Muskelglykogen bis zu etwa 80% verschwunden ist. Die Kreatinurie ist der Ausdruck vermehrter Kreatinbildung. Es ist auch beim Menschen erlaubt, aus einer Kreatinurie auf einen Glykogenschwund der Skelettmuskulatur zu schließen. So konnte BRENTANO nachweisen, daß alle Zustände auch beim Menschen, die zu einem Schwund des Muskelglykogens führen, von einer Kreatinurie begleitet sind. Während auf Adrenalininjektion normalerweise die Milchsäure im Blute als Anzeichen des Muskelglykogenzerfalls erheblich ansteigt, ist in den Fällen, in denen Kreatin im Harn auftritt, dieser Milchsäureanstieg nur sehr gering, oder er fehlt völlig. Er zog daraus den Schluß, daß durch das Adrenalin kein Muskelglykogen mehr mobilisierbar war und daher sein intermediäres Stoffwechselprodukt, nämlich die Milchsäure, nicht mehr im Blute ansteigen konnte.

Die Spontankreatinurie bei Diabetes ist ebenfalls ein Hinweis für die Verkopplung der Kreatinausscheidung mit der Verarmung an Glykogen der Muskulatur. Auch JAHN sowie REUTER weisen auf die engen Beziehungen zwischen Glykogengehalt der Muskeln und Kreatinausscheidung im Harn hin. Zufuhr von Schilddrüsenhormonen hat stets eine vermehrte Ausscheidung von Kreatin zur Folge.

In sehr zahlreichen experimentellen Arbeiten wurden die Beziehungen der Schilddrüse zum Kreatinstoffwechsel untersucht. So beobachtete SCHOLZ (1904), der den Stoffwechsel von Kretinen und Myxödematösen eingehend studierte, daß nach Verabfolgung von Schilddrüsentabletten die Kreatininmenge im Harn zunahm. BLUMER und ISEKE (1919) konnten sowohl beim Gesunden als auch bei Myxödematösen nach Einnahme von Thyreoidintabletten *Kreatin* im Harn feststellen. Sie glaubten, daß durch die Schilddrüsenzufuhr Kreatin im Muskel frei werde und im Harn zur Ausscheidung gelange. SCHENK hat sich eingehend mit den Beziehungen der Schilddrüse zum Kreatinin-Kreatinstoffwechsel beschäftigt. Einmal kam es bei Kaninchen, denen die Schilddrüse entfernt worden war, nach Schilddrüsenzufuhr zu einem Anstieg des Gesamtkreatinins, aber es trat auch Kreatin im Harn auf, so daß SCHENK den Schluß zog, daß die Höhe der Kreatin- und Gesamtkreatininausscheidung von der Menge des zugeführten Schilddrüsenhormons abhängig sei. Dem widerspricht der bereits

erwähnte und stets wieder bestätigte Befund, daß beim Basedow die Gesamtkreatininausscheidung abnorm gering ist. Die Auffassung SCHENKs in der Parallelität der Kreatininausscheidung zur aktiven Schilddrüsenmasse wird von BRENTANO zurückgewiesen. BRENTANO (2) diskutiert, daß die gleichen Beziehungen Muskelglykogenschwund:Kreatinurie auch für das Schilddrüsenhormon gelten. Er sah bereits 48 Stunden nach einmaliger Thyroxingabe eine bis zu 7 Tagen anhaltende erhebliche Kreatinausscheidung. Wahrscheinlich ist die scheinbare Diskrepanz, daß sowohl bei Kranken mit Unterfunktion der Schilddrüse als auch beim Basedow und den Thyreotoxikosen die Gesamtkreatininmenge abnorm gering ist, darin zu suchen, daß die Zufuhr von größeren Mengen Schilddrüsensubstanz, die den allgemein beim schilddrüsenlosen Tier abnorm gesenkten Stoffwechsel hebt, im Anfang in den Geweben retinierte Mengen Kreatinin ausschwemmt, während das zusätzliche Auftreten von Kreatin auf die durch Schilddrüsenhormon bedingte Schädigung des Muskelstoffwechsels (Glykogenschwund) zurückzuführen ist.

TAKAHASHI bestätigte die von SCHENK erhobenen Befunde. Auch er fand nach Darreichung von Schilddrüsentabletten sowohl beim normalen als auch thyreoidektomierten Hund einen Anstieg sowohl des Kreatins als auch des Kreatinins. Die Thyreoidektomie bewirkt eine Herabsetzung der Kreatininausscheidung.

ABELIN und SPICHTIN untersuchten den Einfluß von Schilddrüsensubstanzen auf den Gesamtkreatiningehalt der Leber und des Muskels. Nach Verfütterung von Thyroxin an Ratten geht 50—70% des Gesamtkreatinins im Muskel und der Leber verloren. BODANSKY dehnte seine Versuche außerdem noch auf den Herzmuskel aus. Der Kreatiningehalt des Herzmuskels nahm ebenfalls um 50% ab. Noch bedeutender ist die Ermäßigung des Phosphagens. Alle Versuchstiere hatten eine deutliche Herzhypertrophie, so daß die absolute Verminderung an Kreatin sich nur auf 20% belief. In der Leber konnten im Gegensatz zu den Resultaten von ABELIN und SPICHTIN nur normale Schwankungen des Gesamtkreatinins beobachtet werden. Schon vor BODANSKY hatte BUELL (1932) mit ihren Mitarbeitern die verschiedenen Phosphorfraktionen sowie den Milchsäuregehalt des Herzmuskels und des Gastrocnemius bei Katzen und Ratten nach postmortalen Autolyse untersucht. Die Katzen waren teilweise mit Thyroxin vorbehandelt. Alle Phosphorfraktionen blieben bei den Thyroxintieren im Herzmuskel praktisch dieselben wie bei den Normaltieren, während in den Gastrocnemii die Phosphorfraktionen absanken. Bemerkenswerterweise enthalten die Herzmuskeln aller Tiere nur wenig Phosphorkreatin. BUELL zog aus ihren Untersuchungen und Milchsäureanalysen den Schluß, daß die Milchsäureproduktion im Herzen durch Thyroxin nicht verändert werde, dagegen das Schilddrüsenhormon im Gastrocnemius eine schädigende Wirkung auf die Milchsäurebildung ausübe. Die Zufuhr des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens, das bekanntlich die Schilddrüse vorübergehend aktiviert, führt zu einer Kreatinausscheidung (PUGSLEY, ANDERSON und COLLIP). Auch OEHME und FISCHER beschäftigen sich mit der nach Injektion von thyreotropem Hormon auftretenden Kreatinurie, die sie durch hohe Dosen von C-Vitamin unterdrücken konnten. Bemerkenswerterweise wird die durch Thyreoidinzufuhr bedingte experimentelle Kreatinausscheidung im Harn beim Tier durch Jod nicht verringert, ebenso versagt das Tyronormon (SCHARFF), ein Antihormon, das nach BLUM aus dem Blute gewonnen wird.

BERG untersuchte den Herzmuskelstoffwechsel bei der experimentellen Hyperthyreose und seine Beeinflussung durch das C-Vitamin. Der Adenylpyrophosphorsäuregehalt des Herzmuskels sinkt nach Vergiftung mit Thyroxin und thyreotropem Hypophysenvorderlappenhormon erheblich (25—50%) ab. Der durch Thyroxin verursachte Zerfall der Adenylpyrophosphorsäure läßt sich durch Vitamin C-Zufuhr verhindern, während die Ascorbinsäure keinen Einfluß auf die durch das thyreotrope Hormon ausgelöste Herzschädigung hat.

Im Gegensatz hierzu stehen aber die Befunde von STEFFEN und ZOIS, die durch Ascorbinsäure das Auftreten der bei gleichzeitiger Darreichung durch thyreotropes Hormon ausgelösten Kreatinurie verhindern konnten. Das thyreotrope Hormon wird also in bezug auf die Kreatinausscheidung im Harn genau so wie das Thyroxin durch C-Vitamin in seiner Wirkung auf die Kreatinurie neutralisiert. Dasselbe gilt nach STEFFEN und ZOIS auch für die Glykogenverarmung der Muskulatur. Dagegen hat A-Vitamin keinen Einfluß auf die durch Thyroxin und thyreotropes Hormon verursachte Kreatinausscheidung. v. PLEHWE gelang es im Selbstversuch, die durch Einnahme höherer Dosen von täglich 4 mg Thyroxin erzeugte recht beträchtliche Kreatinausscheidung durch Zufuhr von Vitamin C in Form von Redoxon (intravenös) zum Schwinden zu bringen. Dabei hörten gleichzeitig die recht unangenehmen Erscheinungen der Hyperthyreose auf. Die tägliche Kreatinausscheidung ging sogar unter die vor dem Versuchsbeginn beobachtete Menge herunter. v. PLEHWE diskutiert deshalb in Anlehnung an Beobachtungen von TAYLOR und CHEW über das Auftreten von Kreatin im Harn bei scheinbar Gesunden mit latentem Vitamin C-Mangel, daß auch in seinem Versuch bei ihm vor Beginn der Vitamin C-Zufuhr ein latenter Vitamin C-Mangel bestanden habe.

Der Wert aller Arbeiten, die sich mit dem Kreatinstoffwechsel beschäftigen, wird dadurch eingeeengt, daß LINNEWEEH und LINNEWEEH (1934) nachgewiesen haben, daß bei der üblichen FOLINSchen Methode während der Überführung des Kreatins in Kreatinin mittels Salzsäurehydrolyse durch 3stündiges Erhitzen andere Körper auftreten, die ebenfalls mit Pikrinsäure die dem Kreatinin eigentümliche gelbe Farbreaktion geben. LINNEWEEH fand, daß vor allem aus Glucuronsäuren abgespaltene Phenolverbindungen diese „Kreatinin“-reaktion geben. Es gelang ihm, durch Ätherextraktion diese Substanzen, die bisher nicht näher chemisch definiert werden konnten, zu entfernen, und er konnte in den angeblich stark „kreatin“-haltigen Harnen (es handelte sich um etwa 10% aller zur Untersuchung herangezogenen Harne) erhebliche Verfälschungen des „Kreatin“-anteils feststellen. Immerhin ist es bemerkenswert, daß diese unbekannteren ätherlöslichen Spaltprodukte stets bei bestimmten Krankheitsgruppen auftreten (Dystrophia musculorum progressiva, Myasthenie, Diabetes, Basedow u. a. innersekretorische Störungen). Jedoch ist mit dem Begriff „Kreatin“-urie sicher recht vorsichtig zu verfahren. Wir werden bei der Besprechung eigener Versuche hierauf noch zurückkommen und wollen allgemein so verfahren, daß unter „Kreatinurie“ das Auftreten von nach Hydrolyse mit Salzsäure die Pikrinsäurereaktion gebenden Substanzen verstanden wird, wobei nicht zwischen dem Anteil an echtem Kreatin und „ätherlöslichen“ Substanzen unterschieden werden kann. Es ist uns aus den Angaben in allen in Frage kommenden Arbeiten nicht ersichtlich, ob bereits von irgendeinem der Autoren eine Abtrennung der äther-

löslichen Substanzen nach der Hydrolse vorgenommen wurde. Bei den bis 1935 erschienenen Arbeiten ist das sicherlich nicht der Fall.

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der beim Basedow und der Hyperthyreose auftretenden „Kreatinurie“ und dem Grade der allgemeinen Stoffwechselstörungen im Verhältnis zur ausgeschiedenen „Kreatin“menge.

Als erster hat, wie bereits erwähnt, SHAFFER (1907) (1) das Auftreten von „Kreatin“ im Harn bei Basedowkranken beschrieben und mit der Steigerung des Allgemeinstoffwechsels in Zusammenhang gebracht. DENIS (1917) glaubte ein Abhängigkeit der thyreotoxischen „Kreatinurie“ vom Eiweißreichtum der Diät feststellen zu können, wobei er seine Versuche mit einer an und für sich kreatinarmen (fleischfreien), aber reichlich Eiweiß enthaltenden Kost durchführte. SANGER und BAUMANN (1921) untersuchten 3 Fälle von Hyperthyreoidismus. Obwohl die 3 Kranken ein sehr schweres, klinisch fast identisches Krankheitsbild boten, war in einem Fall kein Kreatin im Harn nachweisbar, während bei den beiden anderen Patienten größere „Kreatin“mengen auftraten; dabei war einmal der Stickstoffstoffwechsel negativ, einmal positiv, so daß nach Ansicht der Verff. keine Beziehung der „Kreatin“ausschwemmung zum Stickstoffstoffwechsel besteht.

PALMER (1927) sowie gemeinsam mit CARSON und SLOAN (1929) konnte in Fällen von Vollbasedow beträchtliche „Kreatin“mengen (200—1000 mg) im Harn feststellen, während basedowifizierte Strumen in der Mehrzahl kein Harnkreatin aufwiesen. Es gelang bemerkenswerterweise, durch Jodzufuhr die „Kreatinurie“ bis auf Spuren zum Schwinden zu bringen, obwohl die Verminderung der „Kreatinausscheidung“ nach Lugolzufuhr nicht der Besserung der Basedowerscheinungen parallel ging. Ebenso war die Höhe der „Kreatinausscheidung“ der unbehandelten Patienten nicht zur Grundumsatzsteigerung in Beziehung zu bringen.

Auch EIMER (1931) fielen die großen Schwankungen der „Kreatinurie“ beim Basedow auf. Er nimmt als normalen Gesamtkreatininkoeffizienten $\left(\frac{\text{Gesamt-Kreatinin in mg}}{\text{Körpergewicht in kg}} \right)$ 18—22 an und fand bei seinen Basedowkranken deutliche Herabsetzungen des Gesamtkreatinins. Das Auftreten von „Kreatin“ sowie dessen Menge ging nicht der Schwere der einzelnen Basedowfälle parallel. Auch EIMER diskutiert die Beziehungen der „Harnkreatinurie“ zum Glykogenschwund der Muskeln. Bemerkenswert ist der hohe „Kreatin“wert und die sehr erhebliche Gesamtkreatininmenge des an und für sich leichten Falles Nr. 11, wo eine „Kreatinausscheidung“ bis zu 400 mg beobachtet wurde.

KEPLER und BOOTHBY beschäftigten sich eingehend mit der Frage des Auftretens von „Kreatin“ im Harn. Bei 14% der von ihnen untersuchten Frauen ohne Schilddrüsenstörungen fanden sie nicht unbeträchtliche „Kreatin“mengen, bei weiteren 9% Spuren. Von 145 Basedowkranken hatten 61% eine deutliche „Kreatinurie“. Erwähnt sei hier, daß zahlreiche andere innersekretorische Störungen mit einer „Kreatinurie“ einhergehen (so z. B. Erlöschen der Ovarialfunktion — REMEN —, der Funktion des Testes — SCHITTENHELM und BÜHLER), ferner bei Unterfunktion der Nebennieren (GREENE, SCHITTENHELM und BÜHLER, THADDEA). Die Herabsetzung der „Kreatinurie“ durch Zufuhr von Jod wird auch von RÖDLAND und WANG (1936) bestätigt, die eingehende Harn- und Blutanalysen bei Thyreotoxikosen im Verlauf der PLUMMERSchen

Tabelle 4. „Kreatin“urie bei thyreotoxischen Krisen und thyreotoxischem Coma.

Lfd. Nr.	Name, Geschlecht, Alter	Grundumsatz	Maximale Temp. peratur	Harnmenge	Präformiertes Kreatinin		„Kreatin“		Gesamtkreatinin		Index „Kreatin“ Gesamtkreatinin	Bemerkungen
					mg-%	Ges.mg	mg-%	Ges.mg	mg-%	Ges.mg		
1	Go. ♀ 46 J. 1932/33	+ 48	37,0	1100	74	814	14	125	86	946	14,0	Ziemlich adynamisch, aber nicht kritisch
					57	969	9	151	65	1105	12,3	
					57	684	9	107	65	1105	12,3	
					86	1204	11	159	96	1156	10,4	
					60	750	6	80	65	910	7,7	
					189	2830	90	1350	270	4050	35,5	
					178	2138	40	480	213	2550	16,4	
					124	2045	35	577	155	2555	20,0	
					91	1275	22	308	110	1540	17,5	
					80	1078	12	162	91	1228	12,2	
2	Go. ♀ 1934	+ 67	37,5	300	351	19	57	133	399	14,3	Thyreotoxische Krise beginnt 8 Tage später	
				400	444	36	144	142	568	21,9		
3	Pe. ♀ 48 J.	+ 54	37,0	800	704	8	64	95	760	8,4	Präcomatös. Exitus 4 Tage später im Coma Sehr toxisch und schwach	
				400	320	0	0	70	280	0		
4	Matyr. ♀	+ 31	38,0	800	608	104	832	166	1328	48,0	Akute Verschlechterung Erbrechen Präcomatös. Jod Am 3. Tage wesentlich gebessert 8 Tage später Nach der Operation	
				900	684	66	594	133	1197	42,8		
				1050	998	67	704	153	1607	50,6		
				750	510	2	15	70	525	9,8		
				400	296	0	0	74	296	0,0		
				1010	690	7	71	74	750	9,4		
				1500	990	20	300	83	1245	20,5		
				1375	850	21	290	80	1100	22,5		
				1630	1076	2	32	68	1108	2,4		
				1050	780	2	21	76	800	2,7		
1620	770	0	0	64	770	0,0						
1300	1000	2	32	64	1040	3,3						
840	640	5	43	80	680	5,4						
1000	710	3	30	74	740	4,0						
1040	872	0	0	83	872	0,0						

	Bl. ♀ 55 J.	+ 32	37,2 36,8 37,5	400	166	664	17	68	181	724	7,2 15,0 19,9
5											
6	Bölk. ♀	+ 73	38,2 38,2 37,5 37,1 36,8	555 400 (200) (140) 1480 1000 1100	125 133 192 117 112 133 90	693 530 384 164 1658 1330 990	39 45 0 0 9 0 0	216 180 0 0 138 0 0	159 172 192 117 120 133 90	881 689 384 164 1776 1330 990	15,1 22,7 0,0 0,0 6,7 0,0 0,0
7a	Qu. ♀ 47 J.	+ 18,8	37,8	1300	62 58,5	760	48 9,4	122,6	103 66,6	866	39,9 12,2
7b	Qu. ♀ 47 J.	+ 60,0	37,5	450 250	86,0 62,0	386 155	47,0 29,0	214,0 73,0	126 88	566 220	31,5 18,2
8	Menz. ♀	vorher + 60	38,3	650	120	780	63	410	174	1131	31,0

präoperativen Jodbehandlung durchführten. RÖDLAND und WANG beschreiben dabei auffallend große „Kreatin“-ausscheidungen bei ihren — soweit dies aus den kurzen Krankheitsgeschichten ersichtlich ist — relativ leichten Fällen (bis über 400 mg „Kreatin“ als Kreatinin berechnet).

Überblicken wir die klinischen und die experimentellen Befunde über das Auftreten von „Kreatin“ im Harn, so ist dieses zwar ein sehr vieldeutiges Symptom, das in erster Linie mit einer Störung des Muskelstoffwechsels in Zusammenhang zu bringen ist, das aber doch für die Beurteilung des thyreotoxischen Zustandes von Bedeutung sein dürfte. Wir haben deshalb bei einer größeren Zahl von Basedowkranken bzw. Hyperthyreosen aller Schweregrade und vor allem bei Kranken in präcomatösem oder comatösem Zustand die „Kreatin“-ausscheidung untersucht. Es ergab sich dabei, daß die ausgeschiedene „Kreatin“-menge zwar nicht im Verhältnis zur Schwere des Basedow an und für sich, also z. B. zu einer Erregbarkeitssteigerung, zu der Erhöhung des Grundumsatzes, steht, daß aber beim Vorhandensein von größeren Mengen Kreatin im Harn stets die Adynamie oder die allgemeine Muskelschwäche beträchtliche Grade erreicht. In Tabelle 4 und 5 sind die prozentuellen und Gesamtwerte für die Ausscheidungen an präformiertem Kreatinin, Gesamtkreatinin und „Kreatin“ wiedergegeben sowie der Index:

$$\frac{\text{„Kreatin“}}{\text{Gesamtkreatinin}} \%,$$

wobei das „Kreatin“ stets auf den entsprechenden Kreatininwert reduziert wurde. (Verhältnis der Molekulargewichte des Kreatins zum Kreatinin wie 116 : 100.)

Da auch beim Normalen, vor allem bei der Frau, geringe Mengen von

Tabelle 5. „Kreatin“urie bei Hyperthyreosen.

Lfd. Nr.	Name, Alter, Geschlecht	Grundumsatz	Harnmenge in cem	Präformiertes Kreatinin		„Kreatin“		Gesamt-kreatinin		Index „Kreatin“ Gesamt-kreatinin	Bemerkungen
				mg-%	Ges.mg	mg-%	Ges.mg	mg-%	Ges.mg		
11	Zn. 48 J. ♀	+ 93	350	76	270	12	42	86	300	13,9	Sehr toxisch; erl Jod
			500	64	320	2	10	66	330	3,0	
			380	57	217	3	11	58	220	5,2	
12	Jesg. 32 J. ♀	+ 60	1050	130	1365	10	105	140	1470	7,1	Nach Jodgorgc
			1100	127	1390	∅	∅	126	1390	∅	
13	Gui. 48 J. ♀	+ 43	1300	68	884	1	16	69	897	1,5	Hatte längere Z Jod
			2260	128	2893	6	136	133	3006	2,2	
			1290	78	1006	6	77	82	1058	7,3	
			1150	80	920	∅	∅	80	920	∅	
14	Wern. 19 J. ♀	+ 43	1100	87	960	9	100	95	1050	9,5	Trotz Jod noch toxisch
			1000	95	950	∅	∅	95	950	∅	
15	Gra. 27 J. ♀	+ 23	1000	125	1250	10	100	133	1330	7,5	
			1050	133	1400	10	110	142	1490	7,0	
16	Piesch. 48 J. ♀	+ 32	200	250	500	∅	∅	250	500	∅	z. Z. Herzinsuffiz
			750	130	980	∅	∅	130	980	∅	
17	Kren. 52 J. ♀	+ 63	900	76	680	∅	∅	76	680	∅	Noch sehr leistu fähig, sehr lebha
			500	100	500	∅	∅	100	500	∅	
			300	140	420	∅	∅	140	420	∅	
18	Hettw. 39 J. ♂	+ 90	700	170	1200	10	70	180	1280	5,5	(Harn unvollstär Zustand sehr bed lich. Jod
			310	86	270	22	68	105	330	18,0	
			800	86	690	29	230	111	890	23,0	
			600	117	700	9	54	125	750	7,2	
19	Pom. 31 J. ♂	+ 92	1130	125	1413	9	107	133	1503	6,0	Schwerer akut gonnener Based
			2100	111	2331	16	336	125	2625	11,2	
			1340	77	1032	3	40	80	1072	3,8	
			1420	111	1576	∅	∅	111	1576	∅	
			1150	95	1093	∅	∅	95	1093	∅	
20	Wetz. ♀	+ 32	2840	70	1812	5,3	160	75	2110	7,6	Nach Jodgorgc
			1450	71	1070	12	180	83	1250	14,8	
21	Ko. 47 J. ♀	+ 68	800	133	1060	10	80	142	1136	6,4	Nach Jod 10 T lang
			1000	105	1050	14	140	117	1170	10,2	
			700	95	670	6	42	100	700	5,0	
			450	200	900	29	100	220	990	∅	
22	v. Oss. 66 J. ♀	+ 48	600	100	600	∅	∅	100	600	∅	Bestr. Adenor Herzinsuffizier
			200	66	132	4	8	70	140	5,7	
23	Mü. 48 J. ♀	+ 44	1150	62	713	∅	∅	62	713	∅	Seit 10 Tagen G.U. von + 78 + 44 gesenk
			1650	66	1090	∅	∅	66	1090	∅	
			1570	71	1100	∅	∅	71	1100	∅	
24	Elsn. 24 J. ♀	+ 31	450	105	473	30	140	133	599	21	Erhält Jod se 3 Tagen, da re unruhig 0,1 g Dijodtyrc
			400	105	420	14	56	117	468	10,3	
			600	105	630	14	84	117	707	10,3	
			250	105	263	∅	∅	105	263	∅	
			800	86	688	∅	∅	86	688	∅	

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Fäll. Nr.	Name, Alter, Geschlecht	Grundumsatz	Harnmenge in ccm	Präformiertes Kreatinin		„Kreatin“		Gesamt-kreatinin		Index „Kreatin“ Gesamt-kreatinin	Bemerkungen
				mg-%	Ges.mg	mg-%	Ges.mg	mg-%	Ges.mg		
25	Di. 47 J. ♀	+ 60	200	94	188	17	34	109	218	10,6	Akut ausgebrochener recht toxischer Basedow bereits unter Jod
			600	145	870	8,5	51	153	918	4,6	
			400	120	480	8	32	127	508	5,5	
26	Kotz. 32 J. ♀	+ 32	500	250	1250	42	210	286	1430	12,5	Ziemlich adynamisch. Bettruhe!
			500	143	715	27	135	166	830	16,1	
			600	250	1500	∅	∅	250	1500	∅	
27	Koch. 47 J. ♀	+ 51	915	107	975	16	145	120	1099	11,7	
			850	112	950	28	243	136	1160	18,3	
			600	135	811	16	98	149	896	9,3	
28	Mül. ♀	+ 82	150	143	214	15	24	156	234	8,4	Schwerer toxischer adynamischer Basedow
			700	95	665	45	301	133	921	28,5	
		+ 40	1000	89	890	∅	∅	89	890	∅	} Nach Unterbindung
			500	128	640	9	45	136	680	5,9	
		+ 44	290	143	414	19	57	159	461	10,0	} Nach der 2. Operation
			—	92	—	17	—	107	—	14,0	
—	91	—	17	—	106	—	14,0				
29	Bed.	+ 100	1000	62	620	18	180	78	780	20,5	Sehr toxischer adynamischer Basedow
			220	33	73	25	55	55	121	40,0	
			550	70	385	26	143	92	506	24,1	
			400	55	220	60	240	100	400	45,0	
			700	62	434	22	154	81	567	23,4	
		+ 92	700	55	385	42	294	91	637	39,5	} Nach der Operation doppelseitige Unterbindung
			650	47	305	5	33	51	332	7,8	
			600	18	108	13	84	29	174	38,0	
		+ 56	1900	37	704	13	247	48	912	22,9	} Nach der 2. Operation Exitus
			1200	49	587	7	84	55	658	10,9	
30	Kub. 26 J. ♀	+ 50	∅	230	∅	∅	∅	230	∅	∅	Harn unvollständig
			—	191	—	30	—	217	—	12	
31	Win. 27 J. ♀	—	900	144	1296	29	261	169	1521	14,8	
			1050	63	662	∅	∅	63	662	∅	
32	Düw. ♀	+ 32	520	179	931	18	94	195	1014	8,2	Thyreotoxikose unter Jod (präoperativ)
			500	131	655	4	20	134	670	2,3	
			200	156	312	7	14	162	324	3,7	

„Kreatin“ im Harn auftreten können, selbst wenn eine kreatinarne Ernährung vorausgegangen ist, so ergibt sich, daß auch normalerweise der Index „Kreatin“: Gesamtkreatinin einen gewissen Spielraum haben kann. Nehmen wir eine Gesamtkreatininausscheidung von 1500 mg und eine obere Grenze von 150 mg „Kreatin“ als Grenzwert für die noch physiologischen Verhältnisse, so ergäbe sich als Höchstindexzahl der Wert von 10. Betrachten wir die in der Tabelle 4 zusammengestellten Indexzahlen, so zeigt sich, daß bei den im Coma ad exitum gekommenen Kranken bzw. bei den frühzeitig erfaßten und dann erfolgreich mit Jod behandelten 3 Patientinnen die Indexwerte mit zunehmender Verschlechterung anstiegen und mit dem schlagartigen Einsetzen der Jodwirkung auf Normal-

werte, ja sogar meist auf 0 heruntergingen. Hätte man nur die Gesamtmenge an „Kreatin“ als Maßstab der Schwere des Zustandes zugrunde gelegt, so wäre die Störung des Kreatinstoffwechsels nicht zur Darstellung gebracht worden. Die im präcomatösen bzw. comatösen Zustand oft auftretende Oligurie führt zu einer Herabsetzung der „Kreatin“-ausscheidung und der Gesamtkreatininmenge, so daß die im Harn über 24 Stunden auftretende „Kreatin“-ausscheidung sich noch im Rahmen der physiologisch vorkommenden Menge bewegt. So sehen wir im Fall 5 (eine 55jährige Patientin mit einer seit längerer Zeit bestehenden schweren Hyperthyreose), wie unter ganz rapide verlaufender Verschlechterung des klinischen Bildes mit psychotischen Zügen unter typischer Adynamie der „Kreatin“-Gesamtkreatinin-Index von 7,2 auf 19,9 ansteigt. Bei lfd. Nr. 8 ergab sich durch Entgegenkommen einer anderen Abteilung Gelegenheit 36 Stunden vor dem Tode bei der comatösen Patientin eine Harnprobe zu untersuchen. Auch hier lag der „Kreatin“-Kreatinin-Index schon auf der gefährlich hohen Zahl von 31. Im Fall lfd. Nr. 2 wurden 4 bzw. 5 Tage vor dem Tode die Harn-Kreatin : Kreatinin-Indexwerte bestimmt und ebenfalls der Anstieg des Indexes gefunden. Daß trotzdem nicht in allen Fällen der Exitus einzutreten braucht, ergibt sich aus lfd. Nr. 3, einem mit schweren Delirien, dauerndem Erbrechen kombinierten comatösen Zustand, wo der Index sogar auf 50,6 in die Höhe schnellt und dann unter Traubenzuckertherapie — wir kannten seinerzeit noch nicht die guten Wirkungen des Jods — nach wenigen Tagen die „Kreatin“-ausscheidung wieder so absinkt, daß normale Werte von „Kreatin“ im Harn erscheinen. Es handelt sich um eine 48jährige, stark adynamische, sehr toxische Kranke, die auch später trotz eines sehr schweren Basedow nicht mehr eine wesentliche Kreatinausscheidung zeigte. Wir haben von der Veröffentlichung der späteren „Kreatin“-werte, die noch 14 Tage weiter verfolgt wurden, Abstand genommen, da sie sich im Rahmen des Normalen bewegten. In Tabelle 5 sind als Gegenstück zu den comatösen bzw. präcomatösen Basedowfällen mit hohem Kreatinanteil die Basedowfälle aufgeführt, die zwar das Vollbild der Krankheit boten und sich auch oft in starkem Erregungszustand befanden, deren Allgemeinzustand aber noch keinerlei Anzeichen eines anziehenden Comas bot. So waren diese Kranken trotz natürlich herabgesetzter Muskelkraft noch in der Lage, zu stehen, sich aufzurichten und zu gehen, wenn auch die Höhe ihrer Grundumsatzsteigerung deutlich die Schwere des thyreotoxischen Zustandes wiedergibt. Daneben sind einige leichte Basedowfälle wiedergegeben. Betrachten wir die in dieser Gruppe zusammengefaßten Fälle, so bedarf lfd. Nr. 18 insofern einer besonderen Besprechung, als hier bei einem schwersten akut aufgetretenen Basedow bei einem 34jährigen Mann gewisse Anzeichen eines comatösen Zustandes vielleicht schon vorhanden waren und wir ihn deshalb schon unter die comagefährdeten bzw. präcomatösen Fälle hätte einreihen können. In diesem Fall sehen wir nicht nur einen starken Anstieg des Indexes, sondern auch am 2. Tag der Beobachtung die präcomatöse Oligurie. Da wir vom 2. Tag an mit hohen Joddosen dem Zustand entgegentraten, stellt sich bereits am 4. Tag ein Absinken des Indexwertes ein, das der schlagartigen klinischen Besserung parallel ging.

Auch der Fall Nr. 11, wo es sich um eine 48jährige Frau mit schwerstem, seit lange bestehendem Basedow handelte (Grundumsatz +93!), war sehr toxisch. Dieser Fall demonstriert auch die auch von PALMER sowie BOOTHBY

und KEPLER (s. S. 347) beschriebene *Zurückdrängung* der „Kreatin“-*ausscheidung nach Jodzufuhr*.

Andererseits kommen aber doch auch hohe „Kreatin“-Indexzahlen vor, ohne daß es zu einer ausgesprochen thyreotoxischen Krise oder zu einem Coma gekommen ist. So ist z. B. bei lfd. Nr. 27, Tabelle 4, einem rezidivierenden Basedow mit recht hoher Grundumsatzsteigerung, die Ausscheidung an „Kreatin“ recht beträchtlich, so daß der Index sogar den Gefahrenbereich von 20 fast streift. Die Kranke war zwar an diesem Tage auffallend erregt und mußte durch höhere Luminaldosen beruhigt werden und hatte dann eine auffallende Schlafsucht. Trotzdem konnte von einer thyreotoxischen Krise noch nicht gesprochen werden.

In unserer Zusammenstellung der Kreatinwerte der nicht comatösen Basedowkranken fallen ferner zwei Patienten durch einen recht hohen Index auf (lfd. Nr. 28 und 29). Wie auch hier aus den Grundumsatzzahlen hervorgeht, vor allem Fall Nr. 29, handelte es sich um ganz schwere, toxische Basedowkranke, wobei vor allem die zweite Patientin an einer hochgradigen Adynamie litt. Die Kranke erwies sich in der Vorbereitungsphase als sehr jodrefraktär. Es gelang, den Grundumsatz kaum zu senken, und da sie weiter an Gewicht abnahm, entschlossen wir uns schweren Herzens zur Unterbindung der Arterien, die sie erstaunlich gut überstand. Erwähnenswert wäre, daß gerade diese Kranke, die lange Zeit nicht als Basedow erkannt war, sehr viel Jod in unkontrollierbarer Form vorher erhalten hatte, so daß das Nichtansprechen auf die übliche Operationsvorbehandlung eventuell der ziellosen Jodbehandlung früherer Zeiten zuzuschreiben wäre. Nach dem ersten operativen Eingriff erholte sich die Patientin im allgemeinen recht gut. Der Puls wurde ruhig und regelmäßig. Nur das Gewicht zeigte keine Tendenz zum Anstieg. Als nach ungefähr 3wöchiger weiterer Jodbehandlung als Vorbereitung zur zweiten Operation und deutlicher Senkung des Grundumsatzes sich die ersten Anzeichen einer Jodentgleisung bemerkbar machten, wurde die Kranke zur zweiten Operation (der subtotalen Resektion) verlegt. Leider überstand sie den Operationsschock nicht und kam, ohne an und für sich die typischen Symptome der thyreotoxischen Krise zu zeigen, wenige Stunden nach der Operation im Shock ad exitum. Auch hier kann man aus den hohen Indexwerten auf die allgemein schwere Schädigung des Organismus schließen, ohne daß aber es sich in jedem Falle um ein ausgesprochenes Coma zu handeln braucht. Auch die Annahme einer thyreotoxischen *Krise* schien mir insofern nicht erfüllt, als das Krankheitsbild einen ziemlich protrahierten Verlauf gezeigt hatte. Gelegentlich kommt es vor, daß einmal ein auffallend hoher Indexwert für einen Tag sich einstellt, ohne daß man einen sichtbaren Grund dafür finden kann. Wahrscheinlich liegen die Schwierigkeiten hier mehr auf methodischem Gebiete.

Wir sind in der letzten Zeit dazu übergegangen, nach der Vorschrift von LINNEWEG durch Ätherextraktion die phenolartigen, ätherlöslichen Substanzen vom echten Kreatinin zu trennen, haben aber in unserem Krankenmaterial bisher keine wesentlichen Differenzen finden können. Es sei hier gestattet, kurz einiges zur Methodik der Kreatinbestimmungen zu erwähnen. Die allen colorimetrischen Methoden anhaftenden Fehler werden zwar durch die Verwendung des PULFRICHschen Stufenphotometers reduziert, aber die grüne Komplementärfarbe, die bei der Kreatinbestimmung verwendet wird, scheint besonders leicht durch Verunreinigungen gestört zu werden.

Vor allem ist, wie LIEB und ZACHERL bei der Beschreibung ihres Vorgehens mit dem PULFRICH'schen Stufenphotometer betonen, größter Wert auf eine chemisch völlig einwandfreie Pikrinsäure zu legen. Auf das Abdampfen des Äthers, der „peroxyd“frei sein muß, nach der Extraktion zur Beseitigung der „ätherlöslichen“ Nebenprodukte ist zu achten.

Bei jeder colorimetrischen Methode anhaftender Fehlergrenze von sicherlich $\pm 10\%$ können so durch Überschneiden von Fehlern leicht Mißdeutungen entstehen, die dann in der Klinik überwertet werden könnten, z. B. dadurch, daß zufälligerweise abnorm hohe Kreatinwerte, auch nach der Ätherextraktion, auftauchen. Dadurch wird leider der Wert der gesamten Arbeiten, die das Kreatin betreffen, recht erheblich eingeschränkt. Trotzdem haben wir bisher keine Methode finden können, die uns schneller und eindeutiger auf eine Comagefährdung hinwies, so daß der „Kreatin“-Gesamtkreatinin-Index uns trotz der Bedenken als ein brauchbarer Maßstab in der Bewertung der Thyreotoxikose erscheint. Steigt der Index bei wiederholter Bestimmung an und überschreitet er 20%, so droht in der Regel die Gefahr einer thyreotoxischen Krise. Auch scheint das Vorhandensein der störenden ätherlöslichen Produkte nicht die Regel zu sein. In den letzten Monaten, wo wir die Kreatinwerte vor und nach Ätherextraktion beim Basedow bestimmten, ergaben sich fast stets für beide Verfahren identische Werte, so daß mit großer Wahrscheinlichkeit die „Kreatin“-zahlen auch der früheren Versuche den wirklichen Kreatingehalt wiedergeben (s. Tabelle 6).

Tabelle 6.

Lfd. Nr.	Name	Präformiertes Kreatinin in mg-%	Gesamtkreatinin		Kreatin	
			<i>vor</i>	<i>nach</i>	<i>vor</i>	<i>nach</i>
			Ätherextraktion in mg-%	Ätherextraktion in mg-%	Ätherextraktion in mg-% „Kreatin“	Ätherextraktion in mg-%
1	Gal. . .	137	162	159	29	25
		171	191	196	23	29
		142	172	173	34	35
2	Dü. . . .	185	201	198	19	15
		179	195	201	18	25
3	Müll. . .	91	106	110	17	22
4	Ko. . . .	248	279	286	35	44
5	Bin. . .	139	156	152	19	15

Der „Kreatin“-Gesamtkreatinin-Index erscheint als ein sehr brauchbarer Hinweis für die Comagefährdung der Hyperthyreosen und eignet sich besser als die Bewertung der absoluten Kreatin- bzw. Kreatininmengen. *Steigt der Index an und überschreitet er 15%, so droht die Gefahr des Coma.* Wir konnten ferner bestätigen, daß durch Jod, ähnlich wie dies auch für das Vitamin C von PLEHWE beschrieben wurde, die „Kreatin“-ausscheidung schnell vermindert wird; es scheint sogar die „Kreatin“-ausscheidung fast völlig oder gänzlich zu verschwinden (s. z. B. Fall 7, der bereits während der Jodbehandlung untersucht wurde, ferner Fall 5, Fall 9, Fall 11 und 14), so daß dem Jod ein Einfluß auf den peripheren Kreatinstoffwechsel und damit also den Muskelstoffwechsel im allgemeinen eingeräumt werden dürfte. Bei der Vielgestaltigkeit der Störungen des Kreatinhaushaltes, wie diese bei schweren Muskeldystrophien sowie anderen innersekretorischen Krankheiten (Unterfunktion der Keimdrüsen und Nebennieren) und auch im Fieber beschrieben worden sind, ferner im Hinblick auf die schon besprochenen zahlreichen methodischen Bedenken, die dem Kreatinnachweis anhaften, sollte aber die Bedeutung der Kreatinurie nicht überschätzt werden. Sie kann nur wegweisend sein, indem besonders in bezug auf ihren Muskelstoffwechsel und Glykogenhaushalt geschädigte Basedowkranke durch die Veränderung des Kreatinstoffwechsels auffallen.

b) Beziehungen zur Myasthenie.

Die beim schweren Basedow und vor allem beim drohenden bis vollkommen ausgeprägten thyreotoxischen Coma auftretende *Muskelschwäche* kann derartige Grade annehmen, daß differentialdiagnostische Überlegungen zum Krankheitsbilde der *Myasthenie* berechtigt sind. Während totale Lähmungen selten oder nie den toxischen Zustand begleiten, ist die der Myasthenie typische Herabsetzung der Kraft und das schnelle Erlahmen der Muskeln bei ihrer Inanspruchnahme bis zum völligen Erschlaffen nach einigen Muskelkontraktionen für den präcomatösen Zustand der Hyperthyreose charakteristisch. Andererseits sind akut einsetzende Lähmungen oder Paresen sowie die mehr oder weniger ausgesprochene akute Adynamie oder Myasthenie sicher bei der großen Zahl der Basedowkranken relativ selten. Auch werden die so charakteristischen Symptome, da das Coma oft nur das Endstadium einer vorher langsam und typisch verlaufenden Thyreotoxikose oder BASEDOWSchen Krankheit oder einer larvierten Form der Schilddrüsenintoxikation darstellt, oft in der Diagnose übersehen, nicht beachtet und daher nicht im Schrifttum festgehalten. Erst die von FRIEDRICH VON MÜLLER (1892) ausführlich beschriebenen akuten Basedowfälle bringen einen Hinweis auf die sub finem vitae auftretenden Erscheinungen von seiten der Muskulatur, die ihn veranlaßten, das zentrale Nervensystem eingehend pathologisch-anatomisch zu untersuchen. Beziehungen zwischen Schilddrüse und Myasthenie sind seither oftmals diskutiert worden. OPPENHEIM (1901) teilt in seiner Monographie „Die myasthenische Paralyse (Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund)“ einige Fälle mit, wo gleichzeitig Basedowsymptome bestanden hatten, und er bespricht die Beziehungen der beiden Krankheitsbilder zueinander.

„Am häufigsten kombiniert sich die bulbäre Neurose mit der BASEDOWSchen Krankheit oder, wie wir zunächst sagen wollen, mit Symptomen des Morbus Basedowii, denn es sind bald nur einzelne Erscheinungen dieses Leidens, die neben den Zeichen der myasthenischen Paralyse hervortreten, bald ist es der typische Symptomenkomplex des Morbus Basedowii, mit dem sich ein der ersteren entsprechendes oder verwandtes Krankheitsbild vereinigte.“

Mit Recht lehnt er die Zusammengehörigkeit der beim Basedow sich häufiger entwickelnden Ophthalmoplegie zur myasthenischen Paralyse ab. Die bei OPPENHEIM ausführlich besprochenen Fälle geben keinen Anhalt für das Auftreten eines thyreotoxischen Comas, das eventuell das myasthenische Bild verursacht hätte. Auch in der sonstigen Kasuistik sind wir auf zahlreiche Fälle gestoßen, wo ein echter Basedow mit einer Myasthenie oder Bulbärparalyse kombiniert auftrat und beide Symptomenkomplexe lange Zeit nebeneinander bestanden (Lit. s. bei REUTER), ohne daß sich ein Coma entwickelte. Bei unserer in erster Linie auf den akut einsetzenden thyreotoxischen Zusammenbruch der Muskelfunktion und Muskelkraft abzielenden Betrachtung fallen von vornherein natürlich diese Fälle aus, wo im Ablauf der Krankheit *chronische* Muskelschäden im Sinne der Myasthenie, der Bulbärparalyse oder der nicht seltenen exophthalmischen Ophthalmoplegie sich hinzugesellten. Dagegen beschreibt SATTLER (1909) in seiner Basedowmonographie, daß in einigen seltenen Fällen sich zur BASEDOWSchen Krankheit eine *akute* Bulbärparalyse hinzugesellte (S. 190). Der von ihm beschriebene Fall RANKIN (1896) läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit als Basedowcoma deuten: Bei einer älteren sehr nervösen Patientin, die seit langen Jahren einen Kropf gehabt hatte, trat recht stürmisch das Bild

eines ausgeprägten Basedows auf, der unter akuten Erscheinungen einer Bulbärparalyse in wenigen Tagen zum Tode führte. BRUNS (1903) erwähnt, daß in einem zum Tode führenden Fall zuletzt Schlucklähmung, zäher Speichelfluß, völliges Verwirrtsein mit Erregung und außerordentlich starke Muskelschwäche aufgetreten sei. KLIEN (1904), der in einer bereits erwähnten umfangreichen Arbeit ganz allgemein nach Zusammenhängen zwischen Basedow und pathologisch-anatomischen Gehirnerscheinungen gefahndet hat, ging von einem selbst beobachteten typischen Fall aus, der unter terminalen Bulbärsymptomen in dramatischer Weise zum Exitus kam (nach wenigen Worten verwaschene Sprache, leichtes Verschlucken, Somnolenz). In der Übersichtstabelle von KLIEN befinden sich einige weitere Fälle, die eine akute myasthenische Reaktion im Verlauf des Basedows vermuten lassen. MEYERSTEIN (1904) berichtete über eine 23jährige Kranke mit altem Kropfleiden, die gleichzeitig mit der Basedowifizierung ihrer Schilddrüse Anzeichen zunehmender Muskelschwäche bekam. Sie erlag in wenigen Stunden einer akuten krisenartigen Paralyse ihrer Schluckmuskulatur. MEYERSTEIN diskutiert auf Grund einer Beobachtung von LAQUEUR und WEIGERT die Beziehungen der myasthenischen Reaktion zum Thymus persistens, worauf wir später noch eingehen werden.

CHVOSTEK widmet in seiner bekannten Basedowmonographie dem Zusammentreffen der Myasthenie mit der Thyreotoxikose nur einen kurzen Hinweis auf die Kasuistik, da nach seiner Auffassung bei der Myasthenie mehr die Epithelkörperchen und die Thymusdrüse pathogenetisch beteiligt sind. BRAIN, der eine sehr eingehende Übersicht über die exophthalmische Ophthalmoplegie mit 31 selbst beobachteten Fällen mitgeteilt hat, unterscheidet in Anlehnung an SATTLER akute und chronische thyreotoxische Myopathien. Im Gegensatz zur chronischen Augenmuskellähmung ist das akute, rasch letal verlaufende Adynamiesyndrom nach seiner Auffassung relativ selten (NISHIDA und WATANABE).

Wenn man sich die Frage vorlegt, ob die echte Myasthenia gravis pseudo-paralytica eine konstante Beziehung zur Schilddrüse habe, so kann dieses mit Sicherheit verneint werden. *Die beim Basedow auftretende Muskelschwäche und vor allem die im Coma sich schließlich bis zur Myasthenie fortentwickelnde Adynamie dürfte durch die Auswirkung des Schilddrüsenhormons auf den chemischen Stoffwechsel der Muskulatur hervorgerufen sein.* Daher können rein symptomatisch gesehene myasthenische Zustandsbilder sich bei schweren toxischen Schüben des Basedows entwickeln, die aber nichts mit der klassischen Myasthenie, einem in der Regel chronisch verlaufenden Leiden, zu tun haben. Wenn auch gewisse übereinstimmende Symptome, wie z. B. das häufige Vorhandensein einer vergrößerten Thymusdrüse, die Störung des Kreatinstoffwechsels, für beide Krankheitsbilder gelten, so bleiben doch grundlegende pathogenetische Unterschiede bestehen. Bevor auf diese näher eingegangen sei, wollen wir die Beziehungen der Thymusdrüse zur Myasthenie einer kurzen Betrachtung unterwerfen. Die vergrößerte Thymusdrüse spielt in der pathogenetischen Betrachtung des Basedows auch heute noch eine wichtige Rolle, doch betont GOLD (1935) mit Recht, daß die Begriffe Myasthenie und Thymusvergrößerung viel enger miteinander verknüpft sind als Thymushyperplasie und Basedow.

WEIGERT fand 1901 zum ersten Male in einem Falle von Myasthenie einen Thymustumor und beschrieb in seinem genannten Falle metastatisches Thymusgewebe in der Muskulatur. GOLDFLAM (1902) diskutiert ebenfalls die

Beziehungen der myasthenischen Lähmungserscheinungen zur Thymusdrüse. SCHUMACHER und ROTH (1913) entfernten unter SAUERBRUCH in einem schweren Fall von adynamisch-myasthenischem Basedow, in dem gleichzeitig eine starke Vergrößerung der Thymusdrüse nachgewiesen worden war, die Thymus, worauf sich der myasthenische Zustand schnell besserte, die basedowischen Symptome aber keine Veränderung erfuhren. Vorher war bereits eine Unterbindung der Schilddrüsengefäße ohne Einfluß auf den Gesamtzustand vorgenommen worden. Die Verfasser glauben daraus den Schluß ziehen zu können, daß keine direkten Beziehungen zwischen der Myasthenie und dem Basedow bestanden, daß aber andererseits die Thymusdrüse für die Myasthenie verantwortlich zu machen sei. In zahlreichen weiteren kasuistischen Beobachtungen ist das Zusammentreffen von Thymustumoren oder erheblichen Thymusvergrößerungen mit myasthenischen Symptomen beschrieben worden (TIETZ, AUERBACH, HALPERN und POPPER, GROS; s. REUTER S. 233). Auch die Mitteilung aus der SAUERBRUCHSchen Klinik von ADLER (1937) über operative Entfernung eines Thymustumors im Falle einer schweren Myasthenie hebt die Zusammenhänge zwischen diesen beiden Zustandsbildern hervor. OBIDITSCH (1937) untersuchte 9 Thymusgeschwülste und fand, daß bei den mit Myasthenie einhergehenden Fällen die kleinen Rundzellen im Tumorgewebe überwiegen, während die rein epithelialen Marktumoren klinisch keine Myasthenie zeigten.

Betrachten wir die pathologisch-anatomischen Veränderungen und die Stoffwechselabweichungen der Myasthenie, so bestätigen diese die letzten Endes pathogenetische Differenz der beiden Krankheitsbilder. Nachdem von WESTPHAL und MEYER (1931) bei Kranken mit Myasthenia gravis pseudoparalytica am Zentralnervensystem in Bestätigung früherer Untersuchungen keinerlei anatomische Veränderungen nachgewiesen werden konnten, rückte die Auffassung einer myogenen Entstehungsursache der Muskelschwäche wieder in den Vordergrund, die durch das Auftreten von Kreatin im Harn und gewisse therapeutische Erfolge mit Aminosäuren, vor allem mit Glykokoll, eine wesentliche Stütze erfuhr (REMEN). Zwar dürfte die Beobachtung von BERGMANN und DRESEL, daß bei der Myasthenie im venösen Blute der Milchsäurespiegel gegenüber dem des arteriellen Blutes bedeutend erhöht sei, sich als nicht allgemeingültig und damit pathogenetisch bedeutungsvoll erwiesen haben, denn sie konnte von zahlreichen Nachuntersuchern nicht bestätigt werden (AUERBACH, FRIESZ und MOHOS, REUTER). Das Auftreten des Kreatins im Harn spricht letzten Endes nur für eine Schädigung des peripheren Muskelstoffwechsels. So konnte indirekt ein Glykogenmangel durch REUTER und ZIMMERMANN in zwei Fällen von Myasthenie dadurch wahrscheinlich gemacht werden, daß nach Adrenalininjektion nur ein geringer Milchsäureanstieg im Blute erfolgt, was nach BRENTANO (s. oben) für einen Mangel an Muskelglykogen zu verwerfen ist.

Einen weiteren Hinweis für die Differenz der beiden Krankheitsbilder Basedow und echter Myasthenie möchte ich darin erblicken, daß bei der Myasthenie ein Mangel in der Entwicklung des sympathischen Systems beobachtet wird und sich durch fortlaufende Darreichung von Adrenalin und Ephetonin wesentliche Besserungen in der Muskelkraft erzielen lassen (BIERMANN und SCARAPNOW, COHEN und KING), während beim Basedow umgekehrt eine Überfunktion des Adrenalsystems vorliegt und eine Behandlung mit Ephetonin die bereits gesteigerte Herzaktion nur in ungünstigstem Sinne beeinflusst. Das Symptom der

Muskelschwäche ist also, wie bereits betont, nur als Ausdruck der toxischen Schädigung des peripheren Kohlehydratmuskelstoffwechsels anzusehen.

e) Die Rolle des Thymus und der Nebennieren in der Pathogenese der thyreotoxischen Krise.

Es ergäbe sich noch eine andere Möglichkeit für die Stellung der Thymusdrüse im Basedowsyndrom, nämlich daß der bei der Thyreotoxikose so sehr häufige Thymus persistens für das Zustandekommen der Muskelsymptome, insbesondere für das Basedowcoma, verantwortlich zu machen wäre, mit anderen Worten, daß der Thymusdrüse die *Adynamie* zur Last zu legen sei und damit die Neigung zum Coma bzw. schweren toxischen Reaktionen. Welche Rolle der Thymusdrüse beim Zustandekommen der BASEDOWSchen Krankheit zuzuerteilen ist, ist trotz des ungemein umfangreichen Schrifttums hierüber noch nicht geklärt. CAPELLE und BAYER, KLOSE, LAMPE und LIESEGANG sowie HANKE bezeichnen Schilddrüsen und Thymus als Synergisten, während nach ASCHOFF an einem Antagonismus beider Drüsen nicht zu zweifeln ist [s. auch GEBELE (1911)]. Auch in zahlreichen experimentellen Arbeiten wurde versucht, die gegenseitigen Beziehungen Schilddrüse : Thymusdrüse zu klären. KLIWANSKAJA-KROLL (1928) fütterten weiße Ratten mit getrockneter Schilddrüsensubstanz und fanden eine Hypertrophie des Thymus. Eingehend befaßte sich H. SCHULZE¹ mit den durch Thyroxin hervorgerufenen Veränderungen der Thymusdrüse. Er sah stets bei seinen Versuchstieren (Katzen, Kaninchen und Mäusen) eine Verkleinerung der Thymusdrüse. KLEIN entfernte Meerschweinchen die Thymusdrüse und fand histologisch darauf eine mehr ruhende Schilddrüse, vor allem wenn er die Tiere noch mit Thyroxin behandelt hatte, woraus er auf einen Antagonismus der Thymusdrüse zur Thyreoidea schließt. RATHCKE beobachtete, daß das Serum thyreoidektomierter Tiere die Wirkung kleiner Mengen thyreotropen Hormons unterdrückt. Das Fehlen der Thymusdrüse stellt demnach vielleicht einen gewissen Schutz gegen die Auswirkung der Schilddrüse aktivierender Stoffe dar. Sehr interessant sind die in allerletzter Zeit von ADLER aus der SAUERBRUCHSchen Klinik angestellten Untersuchungen über die Beziehungen der Myasthenie zur Hyperfunktion der Thymusdrüse. Es gelang durch Transplantation bzw. Injektion jugendlichen Thymusgewebes bzw. Injektion von Thymusextrakten bei Hunden, vorübergehend eine myasthenische Reaktion hervorzurufen. Bei längerer Verabfolgung bzw. wiederholter Transplantation traten schwere Ermüdungszustände ein, die dem Krankheitsbild ausgebildeter menschlicher Myasthenie weitgehend ähnelten. Ebenso wie bei der Behandlung der Myasthenie am Menschen konnte am Versuchstier die Muskelschwäche durch Prostigmininjektionen vorübergehend behoben werden. Bei eingehender Kontrolle der Muskelfunktion von Basedowkranken fand ADLER dann in einem ziemlich hohen Prozentsatz eine myasthenische Reaktion, so daß er zu dem Schluß kommt, daß ein großer Teil der Basedowkranken infolge der hyperplastischen Thymusdrüse an Myasthenie leide.

Es wird empfohlen, bei Basedowkranken mit myasthenischer Reaktion bei der Operation die Thymusdrüse aufzusuchen und möglichst radikal zu entfernen, wonach ADLER bei drei Kranken einen besonders günstigen postoperativen Verlauf beobachten konnte.

¹ Virchows Arch. 291, 461 (1933). — Beitr. path. Anat. 90, 142; 92, 329 (1933).

Die ersten Mitteilungen über abnorme Erscheinungen am Thymus beim Basedow stammen von COOPER und von MARKHAM (1858). Es würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit weit hinausführen, wenn die gesamte diesbezügliche Literatur hier besprochen würde. Gerade die tödlich endenden Basedowfälle weisen in einem besonders hohen Prozentsatz eine vergrößerte Thymusdrüse auf. So geben bei operativen Todesfällen REHN 87,5%, SCHULTZE 89%, GEBELE 80%, HART 90%, CAPELLE sogar 95% Thymusvergrößerungen an. Dagegen werden von anderen Autoren wesentlich geringere Zahlen genannt. In der ersten Arbeit von ZONDEK über das Basedowcoma war von drei ad exitum gekommenen Frauen im Alter zwischen 32 und 54 Jahren nur eine Thymusträgerin. Trotzdem bleibt die Tatsache bestehen, daß sich in einem sehr hohen Hundertsatz bei den tödlich verlaufenden Basedowfällen ein abnormer Befund an der Thymusdrüse feststellen läßt. In unserem eigenen Krankengut, das von LAUTERBACH eingehend zusammengefaßt wurde und das nur nicht operativ ausgelöste Comafälle umfaßt, fand sich bei 13 seziierten Fällen nur 4mal eine Thymushyperplasie bzw. ein Thymus persistens. Es erscheint mir dabei nicht unwichtig, die persistierende (oder wieder nachgewachsene) Thymusdrüse (Reviviszenz der Thymusdrüse) zu dem Alter jedes der Verstorbenen in Beziehung zu setzen, da das Vorhandensein eines Thymus persistens beim Alters- oder postklimakterischen Basedow doch sicher viel auffallender und schwerwiegender ist als die Thymusdrüse des jugendlichen Vollbasedows. Die in unserem Krankengut festgestellten Befunde von Thymus persistens betrafen zwei Patienten zwischen 32 und 35 Jahren, eine 42- und eine 49jährige Kranke (s. Tabelle 7). Da man Basedowkranke jeder Altersstufe ins Coma verfallen sieht und die dem thyreotoxischen Coma so sehr ähnliche postoperative Krise ebenfalls bei jeder Altersklasse auftreten kann, ist eine konstante Bindung an das Vorhandensein einer Thymusdrüse mit Sicherheit abzulehnen. Die Thymusträger erscheinen mir zwar besonders gefährdet, da sie an und für sich wenig widerstandsfähig sind, und stellen daher einen großen Anteil der Patienten, die in die kritische Phase eines akut thyreotoxischen Zusammenbruchs gelangen. So ist auch in dem von WIJNBLADH ausführlich mitgeteilten Fall bei der 37jährigen Patientin noch eine Thymusdrüse gefunden worden. Doch ist diese Sonderstellung der Thymusträger nicht nur für den postoperativen Tod und das Basedowcoma gegeben. Denn BICKEL (1923) berichtet über zwei plötzliche Todesfälle durch Herzstillstand bei Basedowkranken — es handelte sich anscheinend nicht um ein typisches Basedowcoma —, wo eine persistierende Thymusdrüse gefunden wurde.

Es bleibt noch zu erörtern, inwieweit eine allgemeine *lymphatische Konstitution* die Neigung zum Basedow an und für sich und insbesondere zum

Tabelle 7. Thymus persistens der seziierten Fälle, dem Alter nach geordnet.

Alter	Name	Thymus g	Milz g	Rachen- ring
Bo.	31	—	—	
Ho.	31	—	250	++
Ma.	32	20	200	+
Ge.	35	25	150	+
Str.	42	—	220	+
Ki.	42	50	300	++
Br.	45	—	350	+
Ve.	49	35	100	+
Ge.	53	—	150	+
Sch.	54	—	—	—
Go.	56	—	—	—
Bl.	56	—	?	—
Ho.	56	—	300	+

— Thymus nicht erwähnt bzw. nicht gefunden. Die *Thymus persistens* ist in keinem Falle mikroskopiert worden!

thyreotoxischen Coma fördert. Schon BASEDOW legte bei der Anamnese Wert auf das Vorhandensein von Skrofeln. Die Häufigkeit regionärer Lymphdrüenschwellungen in der Umgebung der Schilddrüse wird immer wieder hervorgehoben (FR. v. MÜLLER, PALTAUF u. v. a.) sowie die engen Verbindungen, die zwischen dem Status thymicus und dem allgemeinen Lymphatismus bestehen. Bei allen Sektionsberichten, die über unsere ad exitum gekommenen Fälle vorliegen, ist die kräftige Entwicklung des lymphatischen Rachenrings hervorgehoben; einige Male wird auch auf die starke Entwicklung des Darmlymphknotenapparates hingewiesen. Auch in der Blase wird in einem Falle eine auffallend kräftige Lymphdrüsenbildung erwähnt.

Bei der Betrachtung der Pathogenese der thyreotoxischen Krise wird man sich neben der Thymusdrüse noch den *Nebennieren* zuwenden müssen. Das Bild des thyreotoxischen Comas erinnert in manchen Zügen sicherlich an den akuten *Addison*. Einmal ist es die Exsikkose, dann die Adynamie und schließlich die gerade bei schweren toxischen Basedowkranken immer wieder zu beobachtende Neigung zur dunklen Hautverfärbung, die an eine Unterfunktion der Nebennierenrinde denken läßt. Auch die profusen Durchfälle mancher Kranker lassen sich sehr wohl in das Addisoncoma einfügen. Wie bereits erwähnt, haben wir zwar bisher Schleimhautpigmentierungen nie beobachten können. Auch das Verhalten des Blutzuckers und des Serumkaliumgehaltes läßt keinen Schluß auf eine Unterfunktion der Nebennieren zu. MADDOCK untersuchte in der Annahme, die bei Nebennierenunterfunktion häufig auftretende Kaliumerhöhung anzutreffen, den Kaliumgehalt bei Basedowkranken vor und direkt nach der Operation und fand keine Abweichungen von der Norm, auch nicht in postoperativen kritischen Stadien, so daß kein Anhalt für eine Unterfunktion der Nebennieren ermittelt wurde. Der Kreatinstoffwechsel, der, wie erwähnt, mit dem Glykogenschwund und der Adynamie in Zusammenhang gebracht wird, ist beim *Addison*, vor allem in der Krise, ähnlich wie beim schwer toxischen Basedow und dem thyreotoxischen Coma, erheblich gestört. GREENE, KREUZWENDEDICH v. D. BORNE, SCHITTENHELM und BÜHLER sowie THADDEA konnten reichliche Mengen „Kreatin“ im Harn bei *Addison*kranken feststellen, die unter spezifischer Hormontherapie zurückgingen. In einem eigenen Fall, wo es sich zwar nicht um das typische Bild eines Morbus *Addison* gehandelt hatte, wo aber die Sektion ein völliges Fehlen des Nebennierengewebes ergab, war bis zum Tode trotz laufender Untersuchungen kein Kreatin gefunden worden. Zwar waren, wie bereits erwähnt, in diesem Krankheitsbilde manche Züge des typischen *Addison* nicht anzutreffen. So bestand keine sehr hochgradige Adynamie, auch waren keine ausgesprochenen Pigmentstörungen festzustellen, wohl dagegen niedriger Blutzucker. Es bestand eine Hypotonie und eine Senkung des Grundumsatzes. Da wir aber in der „Kreatin“urie ein viel zu unspezifisches Symptom der Muskelschädigung erblicken und sie nur der Ausdruck der Adynamie ist, erscheint es gewagt, allein auf diese Beobachtung schwerwiegende Schlüsse über die Beziehungen zwischen thyreotoxischer Krise und *Addison* anzunehmen. In den Sektionsprotokollen findet sich häufig die Angabe, daß die Nebennieren abnorm lipoidarm sind; jedoch ist mit diesen Befunden, die auch durch die postmortale Autolyse schnell verändert werden, nicht viel anzufangen. Versuche, die thyreotoxischen Krisen durch Injektion höherer Mengen von Nebennierenrindenhormon günstig zu beeinflussen, sind in der MAYO-Klinik anscheinend mit gutem Erfolg durchgeführt worden. Schon

früher ist von PENDE, DE CANDIA, MARINE u. a. die Behandlung des Basedows mit Nebennierenextrakten empfohlen worden, während sich andere Autoren (z. B. WEINSTEIN und MARLOW) nicht vom Nutzen sonst wirksamer Nebennierenpräparate überzeugen konnten. Wir selbst sahen trotz hoher Dosen (Desoxicortico-steronacetat) keine Veränderung. Erwähnenswert ist die Beobachtung eines Kollegen, die mir mündlich während eines Kurses über innere Sekretion in der Diskussion mitgeteilt wurde, daß er bei seiner in einem schweren thyreotoxischen Coma liegenden Ehefrau durch Injektion hypertotonischer Kochsalzlösung einen schlagartigen Erfolg verzeichnen konnte. Auch KENDALL (auf Anregung von PEMBERTON) hat neben dem Nebennierenrindenextrakt entsprechend der Therapie der Nebenniereninsuffizienz physiologische Kochsalzlösung mit Erfolg verwendet.

Das Bild des thyreotoxischen Comas gleicht nur in *einer* Hinsicht einer Unterfunktion der Nebenniere, nämlich einer Unterfunktion der Nebennierenrinde, während im Gegenteil für das Nebennierenmark eher auf eine Überfunktion geschlossen werden muß. Die Hyperadrenalinämie ist zwar trotz zahlreicher methodischer Versuche (Verfahren nach GOETSCH) einwandfrei nicht zu erfassen, doch weist das Verhalten des Blutdruckes und der gesteigerte Sympathicus-tonus klinisch darauf hin. Daraus ergibt sich meines Erachtens ein deutlicher Unterschied zum Nebennierencoma, wie dies von ADDISON beschrieben wurde, wo doch stets beide Funktionsanteile der Nebenniere, Mark und Rinde, in der Regel durch einen pathologisch-anatomischen Zerstörungsprozeß zusammen betroffen sind. Dagegen lassen die gegenseitigen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenmark bzw. -rinde es verständlich erscheinen, daß eine so schwere Störung der Funktion einer Drüse die andere je nach der synergistischen oder antagonistischen Stellung zu dem anderen Hormon ebenfalls in ihrer Tätigkeit hemmt, so daß Symptome der Hyper- bzw. Hypofunktion des anderen Inkretorgans in Erscheinung treten.

Eine Betrachtung der Pathogenese der thyreotoxischen Krise wäre unvollständig, wenn nicht noch auf die Stellung der *Leber* im Rahmen des thyreotoxischen Zusammenbruchs eingegangen würde. Zwar sind aus verständlichen Gründen bisher eingehende Untersuchungen der Leberfunktion beim thyreotoxischen Coma nicht durchführbar gewesen, da die Kranken bei ihrer Benommenheit nicht mehr zur notwendigen Mitarbeit an den Funktionsprüfungen herangezogen werden können. Im amerikanischen Schrifttum existiert ein Hinweis von MADDOCK und seinen Mitarbeitern, daß die Brom-Sulfophthaleinausscheidung verzögert gewesen sei. Ebenso kann der Blutbilirubinspiegel deutlich erhöht sein, wie man dies übrigens nach jeder Operation der Schilddrüse an schwer Basedowkranken feststellen kann. Dem Pathologen sind die Veränderungen an der Leber beim schweren Basedow durch die Untersuchung von RÖSSLE und WALTER geläufig. Ebenso ist durch die experimentelle Pathologie zur Genüge bekannt, daß das Thyroxin den Glykogenhaushalt der Leber stört, wobei ABELIN darauf aufmerksam macht, daß im Gegensatz zur Phosphorleber keine Verfettung auftritt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das toxisch wirkende Hormon die Leber in ihrem Stoffwechsel schwer schädigt und so durch Intoxikation den Zusammenbruch sämtlicher vitaler Funktionen fördert. Man müßte vor allem auf den Aminosäurestoffwechsel Wert legen, jedoch ist bisher dieser noch nicht untersucht worden. Wir selbst sahen in schwer toxischen, aber noch nicht

präcomatösen Fällen ebenfalls trotz mangelndem Ikterus neben der bereits hervorgehobenen Urobilinurie auch deutliche Vermehrung des Blutbilirubins; Leucin und Tyrosin sind aber bisher noch nicht nachgewiesen worden. Man wird kaum die thyreotoxische Krise einseitig so verstehen können, daß nur ein Organ bzw. ein chemisches System ausschlaggebend gestört ist. Viel wahrscheinlicher wird bei der vielgestaltigen Wirkungsweise des Schilddrüsenhormons durch die akute Überschwemmung mit schilddrüsenaktiven Stoffen und die bereits vorausgehende allgemeine Schädigung an allen möglichen Stoffumschlagstellen eine Betriebsstörung eintreten. So ist wohl auch die Permeabilitätserhöhung zu deuten, die zu dem Bilde der meningealen Reizung bzw. der Encephalitis geführt hat und an den Ganglienzellen Quellungserscheinungen erzeugt, die nach BENOIT auf eine allgemeine schwere Stoffwechselschädigung hinweisen. Wenn wir demnach rückblickend die Pathogenese des thyreotoxischen Comas verstehen wollen, so müssen wir zwar zugeben, daß positive Befunde nur sehr spärlich bisher zutage gefördert sind, daß andererseits der gesamte Eindruck den Muskel- und Leberstoffwechsel in den Vordergrund stellt, eventuell durch Mitwirken anderer Drüsen, wie z. B. der Nebenniere und der Thymusdrüse. Da die Leber das Zentralorgan aller Stoffwechselforgänge ist, werden sich bei genauer Prüfung, wenn diese überhaupt durchführbar ist, schon erhebliche Abweichungen in ihrer Funktion erfassen lassen, ohne daß dadurch das eigentliche Verständnis des Krankheitsvorganges eine wesentliche Förderung erfährt; und es wird der Zukunft überlassen werden müssen, durch Herbeischaffen kleiner Bausteine an Einzelbefunden tiefer in das Wesen einzudringen, *wozu* das thyreotoxische Coma geführt hat. *Warum* es entstanden ist, *wie* dieser lawinenartige Zusammenbruch in seinem Beginn verläuft, ist damit noch nicht geklärt. Ob es aus der Schilddrüse zu einer überstürzten Thyroxinausschwemmung gekommen ist, konnte bisher durch Jodanalysen, vor allem der organischen Fraktion, noch nicht bewiesen werden. Ob eventuell der Gesamtorganismus und seine Reaktionslage als der Resonanzboden der Schilddrüsenfunktion sich in einem veränderten Zustand befunden hat, wie dies beim Vorliegen eines Infektes möglich wäre, ist ebenfalls nur zu vermuten. Im großen und ganzen dürfte das thyreotoxische Coma in erster Linie bereits einen schwer geschädigten, widerstandsunfähigen Organismus treffen und durch die allgemein den Stoffwechsel erschütternden Eigenschaften des Schilddrüsenhormons den Stoffumsatz endgültig aus dem Gleichgewicht bringen. Dabei steht entsprechend dem starken Hervortreten der adynamischen bzw. myasthenischen Symptome im klinischen Bild die Störung des Muskelstoffwechsels anfänglich im Vordergrund. Später schieben sich vorwiegend cerebrale Symptome dazwischen, ferner versagt der Kreislauf, so daß unter den üblichen allgemeinen Symptomen eines Comas das tödliche Ende eintritt.

VI. Prognose und Therapie.

Alle Kenner des Basedows sind sich darüber einig, daß die größte Gefahr, die den Kranken droht, in dem Auftreten des thyreotoxischen Comas gelegen ist. So berichten MADDOCK, PEDERSON und COLLIER, daß von 123 Todesfällen bei Basedowkranken 70% der thyreotoxischen Krise erlagen, davon die Mehrzahl, bevor die Kranken operiert waren. Wir selbst beobachteten bei rund 700 Kranken 32mal ein nicht durch die Operation ausgelöstes Coma bzw. Präcoma und sahen es 25mal tödlich enden. Überblicken wir den Gang der Sterblichkeitsziffer getrennt

nach den Jahren (s. Tabelle 1), so können wir zu unserer Befriedigung feststellen, wie durch die Verbesserung der Diagnostik und vor allem der Therapie in den letzten Jahren sich die Mortalität deutlich gesenkt hat. Bei allen diesen schweren Zusammenbrüchen des Stoffwechsels muß eine Behandlung, wenn sie sich noch als wirksam und damit lebensrettend erweisen soll, so *früh als irgend möglich* einsetzen. Und ein recht wirksames Behandlungsverfahren steht uns im Jod zur Verfügung, wie dies vor allem zuerst von PLUMMER und BOOTHBY erkannt worden ist, dem wir überhaupt die klare Anzeigestellung zu einer systematischen Jodbehandlung erst verdanken. Das Jod, das ja als altes Kropfmittel sich auch schon seit langem in der Behandlung der Thyreotoxikosen eingebürgert hatte, ist erst seit der scharfen Hervorhebung seiner Wirkung als, wenn auch nur *vorübergehend*, doch *fast sicher wirksames Mittel zum akuten Abstoppen des thyreotoxischen Zustandes* zu einem brauchbaren Therapeutikum geworden. Aber die Jodbehandlung muß in ihrer biologischen Auswirkung verstanden sein, wenn sie erfolgreich angewandt werden soll. Das Jod bewirkt bekanntlich eine Zurückhaltung von Kolloid in den Bläschen der Schilddrüse. Trotz aller strittigen Fragen über die Ursache des Basedowsyndroms scheint das eine doch so gut wie gesichert zu sein, daß ihm ein hyperhormonaler Zustand zugrunde liegt. Die Blutjodwerte sind fast stets erhöht (VEIL und STURM, LUNDT, HOLST, BIER und ROMAN, SCHITTENHELM, LÖHR, GUTZEIT und PARADE u. v. a.) und hierbei wieder in erster Linie die *organische* Jodfraktion, die dem Thyroxin bzw. seiner Bindung an einen Eiweißkomplex entspricht. Die Schilddrüse produziert in zu schnellem Tempo das Hormon und gibt es in den Säftestrom, wahrscheinlich die Blutbahn, ab. Es würde zu weit führen, die gesamte Jodfrage aufzurollen. Je länger der Basedow besteht, desto mehr sinkt der Blutjodwert wieder ab (PERKIN und LAHEY). In sehr zahlreichen Untersuchungen ist von vielen Autoren festgestellt worden, daß beim Vorhandensein einer „typischen“ Basedowstruma durch Jod eine Umwandlung der Schilddrüse aus der hypersekretorischen Form, die histologisch durch das Vorhandensein hochkubischer bis zylindrischer Zellen mit papillären Zellauswüchsen in die fast kolloidleeren Bläschen charakterisiert ist, in eine mehr kolloidhaltige mikrofollikuläre Struma mit flachen Zellen erfolgt. Nun liegen in Wirklichkeit die Verhältnisse deswegen nicht mehr so einfach, wie dies z. B. im Tierexperiment der Fall ist, da die meisten menschlichen Schilddrüsen Phasen gesteigerter Aktivität (z. B. bei Infektionen) und dann solche von Sekretretention durchgemacht haben und dadurch Mischbilder entstehen, ebenso wie sich eine Thyreotoxikose auf eine bereits mikro- bis makrofollikulär vergrößerte „kropfige“ Schilddrüse aufpfropfen kann, wie das klinisch als „toxic adenom“ bzw. basedowifizierter Kropf in Erscheinung tritt. Ist die Schilddrüse nicht bereits zu prall und kolloidbeladen, so kann sie wie ein Schwamm unter der Jodtherapie noch Kolloid, nach der Auffassung von TSUJI das noch unwirksame Vorstadium des Hormons, aufspeichern, und damit gleichzeitig weniger Hormon an das Blut abgeben. Die Schilddrüse wird aus dem hyperrhoischen Stadium, dem Zustand des „Hormondiarrhoe“ in ein eurhoisches Stadium übergeführt. Da aber nur eine beschränkte Speicherkapazität in den Follikelbläschen für Kolloid besteht, ergibt sich aus dem Gesagten klar die Gefahr der Jodbehandlung, daß nämlich die Schilddrüse sozusagen überläuft und nun wieder vermehrt Hormon abgibt. Daher die stets begrenzte Dauer einer Jodwirkung, die individuelle Dosierung und die Gefahr des Umschlagens

in den gegenteiligen Effekt (das Janusgesicht der Jodtherapie). Aber, wie gesagt, abgesehen von den seltenen Fällen von bereits starker praller Strumenbildung (dem toxic adenom der Amerikaner bzw. großen follikulären cystischen Strumen) ist ein Anfangerfolg mit Jod bei den Thyreotoxikosen zu erzielen. Bereits 1925 berichten PLUMMER und BOOTHBY über besonders hervorstechende Erfolge mit Jod bei „cerebralen oder gastrointestinalen Krisen“ im Verlauf des Basedows. Hohe Joddosen empfahlen dann besonders STARR (1927), GOODRICH (1931), LAHEY (1932), P. MÜLLER und LIVADAS (1933) und BAYLEY (1935). WIJNBLADH, dessen ausführliche Arbeit über die thyreotoxischen Krisen wir

bereits mehrfach erwähnt haben, beschäftigt sich eingehend mit der Jodtherapie und den notwendigen Dosen zur Niederkämpfung des thyreotoxischen Comas. Er weist, wie wir aus eigenen Erfahrungen bestätigen können, darauf hin, daß wenn bereits eine längere Jodtherapie vorausgegangen ist, die Schilddrüse also bereits wieder überläuft, das Jod aber meist versagt (s. auch BAYLEY). Im folgenden seien eine Tabelle (Tabelle 8) der (zusammengestellt von WIJNBLADH)

Tabelle 8.
WIJNBLADH: Acta chir. scand. (Stockh.) 79, 528 (1937).

Autoren	Einzel-dosis mg Jod	Tagesdosis mg Jod
BAYLEY		250 (ev. i.v.)
ELSE		785
GOETSCH	500	1000—1500
GREENE u. GREENE	{ per os 235 i.v. 420 }	1175
HOLMES		785
JOLL		785
LAHEY	{ per os 235 subcut. 390 i.v. 420 }	940
MAYO-Klinik . . .		630
MODERN		{ 760 1518 }
RICHTER		950
DAUTREBANDE gab (ohne Krise) . . .		(150 Tr. 10% Lugol =) 1897

von verschiedenen Autoren verabfolgten Jodmengen sowie die in den von WIJNBLADH in seinen 5 Fällen verwendeten Jodmengen (Tabelle 9) wiedergeben.

Tabelle 9.
WIJNBLADH: Acta chir. scand. (Stockh.) 79, 528 (1937).

	Maximale Einzel-dosis mg Jod	Maximale Tagesdosis mg Jod	Bemerkungen
Postoperative Krise K. 1281/35, Örebro . . .	i.v. 316	1676	Perm. Tropfinf.
Postoperative Krise 634/36, K. S. L.	i.v. 632	2247	Perm. Tropfinf.
Coma K. 3069/34, Örebro	i.v. 632	1771	Perm. Tropfinf.
Coma K. 2848/34, Örebro	i.v. 632	2783	Perm. Tropfinf., gest.
Coma K. 820/36, Örebro	i.v. 235	755	Perm. Tropfinf.

Was die Auswahl der Jodpräparate betrifft, so ist, wie ich bereits anderenorts betont habe, meines Erachtens kein prinzipieller Unterschied in den verschiedenen Medikamenten. Die Amerikaner bevorzugen Lugollösung, eventuell intravenös; STEBECK empfiehlt wie P. MÜLLER 3mal 0,5 Jodkali (= 382 mg Jod pro dosi). Wir selbst sind, ähnlich wie BERNHARDT aus der STEBECKSchen Klinik, gern mit Endojodin intravenös (oder auch Dijodtyrosin) anfänglich vorgegangen, vor allem

wenn die Kranken nicht mehr schlucken können oder durch die Durchfälle das Jod nicht mehr per klyisma halten, während diese Anwendungsweise sonst meist nach der Operation von den Kranken sehr angenehm empfunden wird. Aber ähnlich wie bei dem diabetischen Coma bzw. Präcoma das Insulin darf Jod *nur individuell dosiert angewandt werden*. Im präcomatösen Zustand möchte ich 50—100 mg Dijodtyrosin per os 3mal am Tage empfehlen. Doch ist es häufig notwendig, die Dosis zu erhöhen (s. auch DENNIG). Die Wirkung ist meist schlagartig. Schon nach wenigen Stunden werden die Kranken ruhiger, der Puls wird kräftiger, die Kraftlosigkeit schwindet, wenn auch langsam. Hat man erst die akuten Symptome, wie die Adynamie, oder die bereits bestehende Benommenheit beseitigt, so ist die Weiterdurchführung der Jodbehandlung ebenfalls ein schwieriges Problem, da man ja nur relativ kurzfristig Jod in hohen Dosen geben kann oder zur Operation schreiten muß. Haben sich die Patienten zur Operation entschlossen, wozu man stets raten sollte, wenn nicht schwerwiegende Gründe, wie eine schwere Herzinsuffizienz, uns davon abhalten, so kann diese meist nach 10 Tagen oder wenig mehr angeschlossen werden, wobei man oft der Vorsicht halber zweizeitig operieren sollte, d. h. zuerst die Unterbindung der 4 Schilddrüsenarterien und in der zweiten Sitzung die dann leicht durchführbare subtotale Resektion (GOHRBANDT). Im Intervall gebe man kleine Joddosen weiter, 2—3mal $\frac{1}{2}$ Tablette Jodgorgon oder entsprechende Mengen Lugollösung. (Man beachte die verschiedene Stärke der deutschen Lugollösung gegenüber der amerikanischen.) Um sich Klarheit über die Jodmengen der verschiedenen Präparate zu verschaffen, sei eine Übersicht über den Jodgehalt einiger Jodlösungen bzw. -präparate wiedergegeben (Tabelle 10). Kann man nicht zur Operation schreiten, weil der

Tabelle 10. Jodgehalt der verschiedenen Jodlösungen bzw. Tabletten.

Tropfen	Deutsche	Amerikanische	1%ige KJ-	2%ige KJ-	5%ige KJ-
	Lugollösung		Lugollösung	Lösung	Lösung
	mg	mg	mg	mg	mg
1	1,27	6,32	0,38	0,76	1,91
3	3,92	18,96	1,15	2,29	5,73
5	6,32	31,61	1,91	3,82	9,55
6	7,58	37,93	2,29	4,59	11,47
10	12,64	63,22	3,82	7,64	19,11
15	18,96	94,83	5,73	11,47	28,66
30	37,92	189,66	11,47	22,93	57,33
45	57,1	284,4	17,13	34,25	85,7
	1 Tablette Dijodtyrosin	= 58 mg J	= 45 Tropfen		
	1 Tablette Jodgorgon	= 29 mg J	= 23 „		
	1 Tablette Chinindihydrojodid	= 10 mg J	= 8 „		Lugollösung deutscher
	1 Tablette Jobramag	= 10 mg J	= 8 „		
	1 ccm Endojodin	= 118 mg J	= 93 „		
	1 Ampulle Endojodin	= 336 mg J	= 186 „		
	1 Ampulle Dijodtyrosin	= 29 mg J	= 23 „		

Zustand zu gefährdend erscheint und die Kräfte des Kranken für den operativen Eingriff nicht auslangen dürften, muß man unbedingt nach Beseitigung der drohendsten Gefahr zu einer vorsichtigen niedrigen Dosierung übergehen. Bewährt hat sich uns hier die Kombination mit Chinin in Form der Redukto-tabletten, die nur 10 mg Jod enthalten (1—3 Tabletten pro die). Auf andere

Behandlungsweisen, die zur Unterstützung Verwendung finden können, werden wir noch einzugehen haben.

Ein sehr schlagender Beweis, daß das Jod das thyreotoxische Coma an seinem Kernpunkt trifft, scheint mir in seiner schnellen Beeinflussung der thyreotoxischen Kreatinurie gegeben zu sein (s. Tabelle 5, S. 350).

Bei drei Kranken, bei denen während des thyreotoxischen Comas bzw. Präcomas der „Kreatin“gehalt und der „Kreatin“: Kreatinin-Index bestimmt werden konnte, wurde durch die Zufuhr hoher Jodmengen schlagartig die Spontankreatinurie reduziert, was vor allem aus dem Absinken des „Kreatin“: Kreatinin-Indexes hervorgeht. Diese Umstellung erfolgte außerordentlich schnell ebenso wie die Verbesserung der klinischen Symptome, so daß man fast wie beim Insulin den Eindruck hatte, als wenn in wenigen Stunden der Zustand der Kranken völlig umgeschlagen sei. Man sieht, wie tiefgreifend der Einfluß der Jodmedikation auf den ganzen thyreotoxischen Organismus ist. Nach der Operation hielt sich die Kreatinausscheidung in allen von uns beobachteten Fällen stets in der Norm, ja sie lag oft noch deutlich unter 100—150 mg, der als die obere Grenze der Norm anzusehenden Menge. Was die Gesamtausscheidung des Kreatins bei der Beurteilung des Zustandes des Basedow betrifft, so muß, wie bereits erwähnt, davor gewarnt werden, aus den während des Comas zu beobachtenden niedrigen Gesamtkreatinmengen einen bindenden Schluß zu ziehen, da einmal die Kranken meist unter sich lassen und auch die Harnausscheidung an und für sich schlecht zu sein pflegt. Dagegen ist das Auftreten einer guten Diurese mit oft recht hohen Gesamtkreatinmengen nach Abklingen des Comas fast regelmäßig zu beobachten.

Daß die Jodbehandlung der Hyperthyreosen einen Einfluß auf die thyreotoxische Kreatinausscheidung im Harn hat, ist bereits von PALMER (1927) festgestellt worden, der unter der Jodtherapie ein Absinken des vorher erhöhten Harnkreatins auf unter 100 mg, also normale Werte, beobachten konnte. KEPPLER und BOOTHBY machten diese Feststellung an ihrem umfangreichen Krankenmaterial (1931). Wir selbst konnten uns im Laufe der Kreatinuntersuchungen ebenfalls stets davon überzeugen und haben sogar den Eindruck gewonnen, daß durch die Jodzufuhr das Kreatin anfänglich sogar auf unternormale Werte herabgedrückt wird bzw. völlig verschwindet, um später wieder aufzutreten (s. Fall 11, 18, 21, 24). Auch bei operierten Basedowkranken sieht man in der Regel nach den Operationen das Harnkreatin, das vorher eventuell in normalen oder nur mäßig erhöhten Mengen vorhanden war, meist völlig verschwinden. Aber auch schon die gewöhnliche Innehaltung einer strengen Bettruhe führt beim thyreotoxischen Kranken mit anfänglich hoher Kreatinausscheidung zu einem Absinken des Harnkreatins (s. Fall Ko., lfd. Nr. 26 der Tabelle 5). Im Schrifttum ist der Einfluß schwerer körperlicher Arbeit auf die Kreatinausscheidung von verschiedenen Seiten nachgeprüft worden und keine Abhängigkeit des Harnkreatins von der körperlichen Leistung beobachtet worden. Diese Verhältnisse scheinen beim Kranken nicht ganz zuzutreffen, vor allem dann, wenn sein Kohlehydrathaushalt gestört ist, wie z. B. bei jeder Thyreotoxikose.

Neben der Jodbehandlung, die für das nicht überjodierte thyreotoxische Coma die Methode der Wahl sein wird, sind zahlreiche Behandlungsverfahren im Schrifttum vorgeschlagen worden, ohne jedoch einen überzeugenden Erfolgseindruck zu hinterlassen. Erwähnt sei die auch von ZONDEK sowie von KESSEL und HEYMANN empfohlene Verabfolgung von Thyroxin zur Behandlung des thyreotoxischen Comas. ZONDEK war auf Grund von Feststellungen seines Assistenten BIER über ein Absinken des Jodspiegels in der postoperativen Krise zu der Auffassung gelangt, daß vielleicht ein plötzlicher Mangel an Thyroxin an dem Zusammenbruch Schuld trage, und verabfolgte deswegen in einigen Fällen

Thyroxin in ziemlich hohen Dosen intravenös. Aus ähnlichen Überlegungen heraus hatten KESSEL und HEYMAN in drei Fällen 5 mg Thyroxin intravenös injiziert und eine Besserung des Zustandes gesehen. Ich möchte diese Behandlung auf Grund der Erfahrung an zahlreichen Patienten aber nicht als wirklich geeignet empfehlen. Von chirurgischer Seite ist, vor allem von HENSCHEN, CHRIST und RATHKE, im postoperativen Shock die Vornahme einer Transfusion vorgeschlagen worden. RATHKE berichtete, daß ein bereits fast moribund erscheinender Kranker nach der Transfusion sich auffallend schnell erholt habe. Über eigene Erfahrungen in dieser Beziehung verfüge ich nicht. Sehr viel Wert gelegt werden muß auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr, die am besten durch Traubenzuckerinfusionen vorgenommen wird (BAYLEY). ELSE gibt innerhalb einer Stunde 1000 ccm 10%iger Glykose intravenös in physiologischer Kochsalzlösung. Wir selbst fügten den Infusionen noch die Injektion größerer Mengen hypertotonischer Traubenzuckerlösungen hinzu, 40—80 ccm 15—30%iger Traubenzuckerlösungen intravenös. Von der Wirkung einer spezifischen Herztherapie konnte ich mich bisher nicht überzeugen, zumal die Wirkung des Digitalis beim Basedow bekanntlich nur dann einsetzt, wenn bereits vorher ein Jodeffekt erreicht war. Da, wie gesagt, die Kreislaufsymptome sowieso etwas im Hintergrund stehen, ist höchstens hier im Rahmen des Einzelfalles symptomatisch von einer Stützung des Herzkreislaufapparates Gebrauch zu machen. Von der MAYOSchen Klinik ist die Verabfolgung von Nebennierenextrakten (KENDALL) empfohlen worden. Auch hier verfüge ich nicht über eigene günstige Erfahrungen. Zur Bekämpfung der außerordentlich starken motorischen Unruhe muß anfänglich sicherlich von Sedativa in großem Umfange Gebrauch gemacht werden. Vor allem Luminal bzw. besser noch Prominal haben wir mit recht gutem Eindruck verabfolgt, meist in ziemlich hohen Dosen, entsprechend der Vorschrift von FENZ aus der FALTASCHEN Klinik im Sinne einer Zwischenhirnarkose. Wir selbst ebenso wie WIJNBLADH haben auch von Neodorm gutes gesehen, das überhaupt beim Basedowkranken durch seine leicht sedative Wirkung sich uns recht bewährte (BANSI und KRETSCHMAR). Letzten Endes kommt es aber weniger auf das einzelne Präparat als vor allem darauf an, daß jeweils, ähnlich wie bei einem diabetischen Coma, neben der Behandlung mit Sedativa die spezifische Jodtherapie eingeleitet und dazu durch Infusionen, vor allem von Glukose, wie dieses besonders von der GOETSCHSchen Klinik erfolgreich durchgeführt wurde, für eine reichliche Flüssigkeitszufuhr gesorgt wird. Daß gelegentlich auch ohne jede spezifische Therapie oder sogar spontan kritische thyreotoxische Phasen überwunden werden, ist sicher. Ich selbst sah einen Fall, der ohne jegliche spezifische, auf das Coma gerichtete Behandlung allein durch die Zufuhr kleiner Traubenzuckermengen aus einem schweren thyreotoxischen Zustand spontan herauskam (Fall Pe., lfd. Nr. 3, Tabelle 4). Nach Abklingen der Krise hatte sich der basedowische Zustand sogar noch verschlechtert, so daß der Grundumsatz, der vorher +54 betragen hatte, trotz fehlender Kreatinausscheidung im Harn und klinischer Besserung (Rückkehr zu normalen Temperaturen, Nachlassen der psychotischen Züge und des Erbrechenens, wesentliche Besserung der körperlichen Kraft) auf +82% anstieg und das Gewicht sich fortlaufend weiter senkte. In einem weiteren Fall konnten wir aus der Vorgeschichte entnehmen, daß bei der Patientin ein schweres Coma vorgelegen hatte. Die Kranke beschrieb in typischer Weise, wie sie anfänglich schwach und

schwächer geworden sei und schließlich einige Tage nicht mehr habe schlucken können und fast völlig bewußtlos in einem Zustand auffallend fiebriger trockener Hitze gelegen habe. In welcher Weise therapeutisch in diesem Falle eingegriffen wurde, ließ sich nicht mehr feststellen. Die Patientin wurde uns, nachdem sie die Krise überwunden hatte, überwiesen und ist, nach gründlicher Jodvorbereitung operiert, jetzt praktisch voll geheilt (s. Tabelle 5, Fall 25). Auch im Schrifttum sind spontane Remissionen beschrieben worden (s. LAHEY, GROTOSKI).

Trotzdem wird die Tödlichkeit des thyreotoxischen Comas recht erheblich bleiben, vor allem dann, wenn die Kranken bereits im Zustand der Benommenheit zur Behandlung gelangen. Vielleicht gelingt es, ähnlich wie beim diabetischen Coma, eine allgemeine Grenze anzugeben, bis zu der die Therapie noch erfolgreich sein wird (z. B. die 12-Stunden-Grenze des diabetischen Comas). Möglicherweise besteht auch eine gewisse besondere Neigung der Kranken, immer wieder krisenhaft schwer thyreotoxischen Zuständen zuzuneigen. Die Therapie der Wahl wird das Jod vorerst bleiben müssen.

VII. Anhang: Adynamischer, myasthenischer Basedow.

Im Rahmen einer Zusammenfassung unseres Wissens über die thyreotoxische Krise bzw. das thyreotoxische Coma erscheint es angebracht, eine charakteristische Ablaufsform des Basedow, die, wie bereits oft erwähnt, eine auffallend starke Neigung zur Krise hat, noch kurz besonders herauszustellen. Es ist dies jener eigenartige Typ des Basedow bzw. der Thyreotoxikosen, bei dem die Muskelschwäche im Vordergrund steht. H. ZONDEK hat 1932 und 1938 zwei Fälle mitgeteilt, wo die Symptome der Myasthenie bzw. Adynamie vor allem der Augenmuskeln stationär lange Zeit bestanden, und die ihn veranlaßten, diesen adynamischen Basedow als eine Sonderform herauszustellen. In zahlreichen Arbeiten habe ich (1, 3, 4) auf die oft begleitenden, besonders starken Erscheinungen der Muskelschwäche hingewiesen. In der ophthalmologischen Literatur existieren unter dem Symptombild der Exophthalmus-Ophthalmoplegie zahlreiche Einzelbeobachtungen. BRAIN hat kürzlich eine Beschreibung von 31 Fällen dieses Syndroms gegeben, das sich durch den Exophthalmus und die gleichzeitige Ophthalmoplegie auszeichnet. Bei diesen Fällen handelt es sich aber mehr um einen chronischen Zustand, der an und für sich nur in der Regel mit leichten Erscheinungen einer Thyreotoxikose kombiniert ist. Bei der umstrittenen Genese des Exophthalmus, den man neuerdings immer mehr mit dem Hypophysenvorderlappen und dem Diencephalon in Zusammenhang bringt (HOGBEN und SPANN, WAHLBERG und LOEB, FRIEDMANN, FRIEDGOOD und SCHOEKAERT, DANIELS), kann es nicht wundernehmen, daß auch ohne Erscheinungen einer gesteigerten Schilddrüsenfunktion, z. B. bei postoperativem Myxödem, diese beiden Symptome auftreten können, so daß auch BRAIN die exophthalmische Ophthalmoplegie, die unter den ZONDEKschen Fällen von adynamischem Basedow einmal isoliert auftrat, von den thyreotoxischen Myopathien und der Myasthenia gravis, verbunden mit Basedow (Fall OPPENHEIM) abtrennt. Auch mir scheint der Begriff adynamischer Basedow oder Basedow mit Myasthenie reserviert werden zu müssen auf die schweren toxischen Fälle, wo vielleicht als Vorphase eines Comas oder einer thyreotoxischen Krise die Adynamie im Vordergrund steht. ADLER konnte bei zahlreichen muskelschwachen Basedowfällen mittels verfeinerter Methoden eine myasthenische Reaktion nachweisen. Ein typischer Fall

wurde eingehend von STARLING, DARKE, HUNDT und BRAIN veröffentlicht. Ich selbst möchte die Krankengeschichte einer Patientin kurz wiedergeben (s. auch laufende Nr. 28 der Kreatintabelle).

Frau Be., Nr. 2147/38, E. L. K. Aus der Vorgeschichte ist eine Entbindung durch Kaiserschnitt 1929 zu erwähnen. 1926 Operation wegen Magengeschwür. 1933 Nierenbeckenentzündung, seither gesund. Vor $4\frac{1}{2}$ Monaten begann ohne äußeren Anlaß anfallsweise Herzklopfen, Atemnot und Gewichtsabnahme von etwa 5 kg. Pat. schwitzte leicht, regte sich über alles sehr auf. Allgemeine Körperschwäche, zitternde Extremitäten und Haarausfall. Allmählich wurde die körperliche Schwäche immer größer, so daß die Kranke in der letzten Zeit schlecht schlucken konnte. Die Speisen traten oft, vor allem Flüssigkeiten, durch die Nase wieder heraus. Pat. fühlte sich so schwach, daß sie nicht mehr gehen konnte.

Befund. Kleine, schwächliche Frau in reduziertem Ernährungszustand, Gewicht 37,7 kg, Größe 1,58 m. Haut warm und feucht. Gesicht gerötet. Feinschlägiger Tremor, starke motorische Unruhe. Das Gaumensegel wird nur schwach gehoben. Den Buchstaben „R“ rollend auszusprechen, ist nicht möglich. Der Händedruck ist äußerst schlaff. Beim Drücken der Hand wird der Arm durchgestreckt und die Hand dorsal flektiert (s. Abb. 4a und 4b). Anheben der Beine nur mühsam möglich. Beim Sprechen keine Veränderungen, Stimme leicht heiser.

Kopf. Glanzauge, kein Exophthalmus. Stellwag, Graefe und Moebius positiv. Tonsillen o. B. Rachenring leicht gerötet.

Hals. Beiderseits gleichmäßig vergrößerte, leicht pulsierende, schwere Struma.

Lungen o. B. — *Herz* nach links 1 Querfinger verbreitert. Über allen Ostien ein leises, systolisches Geräusch. Die Thoraxwand wird durch die Herzaktion erschüttert. Stark hebender Spitzenstoß. Lebhaftige Pulsation und Aktion.

Leib. Weich, schlaffe Bauchdecken. — Leber, Milz nicht vergrößert. In der Medianlinie primär verheilte Narbe von Magenoperation.

Zentralnervensystem: Reflexe normal, eher etwas gesteigert. Muskulatur auffallend schlaff. — *Grundumsatz:* +100, im Harn reichlich Kreatin. (Index: 28,5!) *Blutdruck:* 110/60. *Blutsenkung:* 14/23. *Blutcholesterin:* 146 mg-%. *Bilirubin*gehalt im Serum: 2,3 mg-%. — Im Harn Urobilinogen vermehrt. *Blutfarbstoff:* 90.

Die Patientin wird, nachdem 3 Tage lang der Kreatinstoffwechsel untersucht war, mit 4mal täglich 1 Tablette Jodgorgon zur Operation vorbereitet. Ferner erhält sie täglich 20—40 ccm 30%ige Calorose. Der Grundumsatz sinkt nur langsam ab. Da sich der Allgemeinzustand verschlechtert, wird nach 10 Tagen eine Unterbindung aller vier Schilddrüsenarterien vorgenommen. Die Muskelschwäche war so groß, daß die Kranke kaum in der Lage war, die Hand zu drücken. Sie zeigte dabei ein eigenartiges Verhalten beim Versuch, die Hand zu drücken (s. Abb. 4a und 4b), das ich selbst häufig bei adynamischen Thyreotoxikosen angetroffen habe. Um dem Händedruck Nachdruck zu verleihen, wird der Arm im Ellbogengelenk durchgedrückt, die Hand dagegen stark dorsalflektiert, während normalerweise bei maximalem Händedruck die Hand im Grundgelenk nach Art einer Faust in Richtung des Unterarms gehalten wird. Die Kranke verschluckte sich leicht und zeigte einen tiefdunkelroten Rachen. Die erste Operation überstand die Kranke auffallend gut. Der Grundumsatz

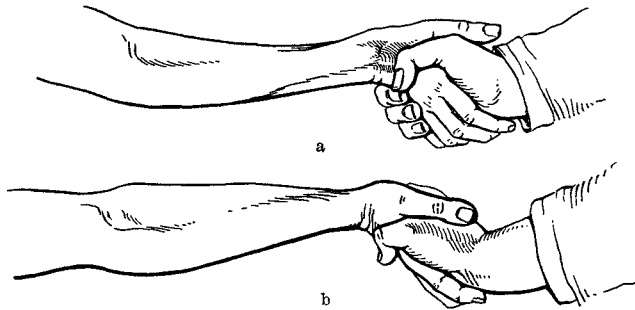


Abb. 4a und b. Überstreckung der Hand beim Versuch, einen kräftigen Händedruck zu entfalten (adynamischer Basedow).

ging nach der Operation auf + 70 herunter. Es wurde eine zweite Jodvorbehandlung vorgenommen mit kleineren Joddosen. Die Patientin war jetzt psychisch ziemlich ruhig, nahm aber nicht an Gewicht zu (Grundumsatz + 56). Harnkreatin war deutlich zurückgegangen. Nach 3wöchiger zweiter Vorbereitung wurde bei relativ gutem Allgemeinzustand, aber leider nicht erzwingbarer Gewichtszunahme, die subtotale Resektion der Schilddrüse gewagt, da sich Symptome einer erneuten Jodverschlechterung zeigten. Patientin kam leider kurz nach der Operation im Shock ad exitum.

Jene Fälle von besonders betont muskelschwachem Basedow erscheinen insofern wichtig, als sie eine besondere Neigung zu kritischen Verschlechterungen aufweisen. Es wird Aufgabe der vor allem durch die Befunde ADLERS auf die Prüfung der myasthenischen Reaktion hin gerichteten, verfeinerten Diagnostik sein, den adynamischen bzw. myasthenischen Basedow schärfer abzugrenzen und ihn mit einem eventuellen thymogenen Basedow in Zusammenhang zu bringen. Ähnlich wie wir cerebrale, hypophysäre und rein psychogene Formen der Thyreotoxikosen kennen sowie solche mit vorwiegend kardiovaskulären Symptomen, scheint mir die Herausnahme eines myasthenischen bzw. adynamischen Typs der Thyreotoxikose als differentialdiagnostischer Sonderfall berechtigt zu sein.

VIII. Schlußbetrachtung und Zusammenfassung.

In der vorliegenden Darstellung ist der Versuch gemacht worden, das Bild der thyreotoxischen Krise bzw. des thyreotoxischen Comas als eine recht charakteristische besondere Komplikation der Thyreotoxikosen herauszustellen. Wenn es auch nicht gelang, wie beim Diabetes mellitus, mit einem konstant führenden Symptom — in diesem Falle der Acetonkörperausscheidung — die pathogenetische Sonderstellung der thyreotoxischen Krise gegenüber dem allgemeinen und sonst üblichen Verlauf des Basedow abzugrenzen, so scheinen doch in der starken Vermehrung des Harnkreatins als Ausdruck der Störung des Muskelstoffwechsels und im Vorliegen allgemeiner toxischer Symptome von seiten des Zentralnervensystems Hinweise auch auf eine stoffwechselfunktionell besonders charakterisierte Störung des thyreotoxischen Comas gegeben zu sein. Ähnlich wie für den Diabetes das azidotische Coma letzten Endes die das Leben am meisten bedrohende Komplikation ist, ist auch für den Thyreotoxischen die Krise das größte Gefahrenmoment. Auch hier ist im Vergleich zum Diabetiker eine besondere Gefährdung durch allgemein den Organismus belastende Komplikationen gegeben, wie z. B. der Infekt (Insulinresistenz!), operative Eingriffe allgemeiner Art als Shock und schließlich schwere psychische Belastungen. Die Differentialdiagnose gestaltet sich besonders dann sehr schwierig, wenn der Zustand sich bereits dem Vollcoma genähert hat oder durch hohes Fieber und sekundäre Infekte, meist ausgelöst durch die bulbärparalytischen Erscheinungen in Gestalt einer Schluckpneumonie, die Differentialdiagnose einer banalen Infektionskrankheit zuneigt. Wie DENNIG in der Diskussionsbemerkung zu einem Vortrage des Verfassers über die thyreotoxische Krise mit Recht hervorhob, machen die Kranken in den terminalen Stadien oft den Eindruck einer richtigen Vergiftung. Die starke Hautröte bei völliger Trockenheit drängt mir den Vergleich zur Atropin- bzw. Hyoscyaminvergiftung auf, wenn die Kranken somnolent sind, zur Cocainvergiftung, wenn sie noch Zeichen

motorischer Übererregbarkeit zeigen. So steht der weniger Erfahrene oftmals vor unüberwindbaren differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, und der Gedanke an eine thyreotoxische Krise bzw. ein thyreotoxisches Coma, der vielleicht noch erfolgversprechendes Handeln hätte auslösen können, kommt nicht mehr zum Durchbruch. FAHR hat, wie bereits erwähnt, einige Fälle mitgeteilt, wo erst die Sektion die Vermutung einer Thyreotoxikose aufkommen ließ. Man sollte deshalb bei unklaren, comatösen Zuständen mit spärlichem Organbefund immer wieder an eine thyreotoxische Krise bzw. thyreotoxisches Coma denken. Die Prognose ist in solchen Fällen leider stets infaust; es wird wohl nicht mehr gelingen, die Kranken in so weit vorgeschrittenem Zustand noch zu retten.

Betrachten wir noch einmal kurz zusammenfassend das gesamte Bild der thyreotoxischen Krise bzw. des thyreotoxischen Comas, so hebt sich ein im Verlauf einer oft banalen Thyreotoxikose auftretender Symptomenkomplex heraus:

1. Zunehmende Muskelschwäche, die bis zur Myasthenie bzw. hochgradigen Adynamie zunimmt.
2. Gehäuftes Erbrechen bzw. Durchfälle, die nicht zu stillen sind.
3. Motorische Unruhe mit ängstlichen Zügen, Schlaflosigkeit, psychotische Bilder, schließlich der Übergang in die Bewußtlosigkeit.
4. Trockene Haut, meist hoch gerötet, trockener Rachen, oft schmierig belegt, Neigung zum absteigenden Infekt der Luftwege.
5. Zunehmende Verschlechterung des Herzgefäßapparates.
6. Im Harn Vermehrung des Urobilinogens, Neigung zur Oligurie und starke Vermehrung des Kreatinanteils am Gesamtkreatinin, so daß ein erhöhter Kreatin : Gesamtkreatinin-Index auftritt (über 20).

Die beste Therapie ist die Frühdiagnose. Jeder stärker adynamisch, stärker psychotisch, stärker toxisch erscheinende Basedow ist comagefährdet (Beobachtung der Kreatinausscheidung). Sobald der Verdacht einer „Krise“ besteht, ist, wenn man von den wenigen jodrefraktären Fällen absieht, in der Verabfolgung hoher Joddosen ein erfolgversprechendes Mittel vorhanden. Joddosen bis zu 1 g, ähnlich dem Einsatz hoher Insulinmengen beim Diabetes, brauchen nicht gescheut zu werden, dazu die übliche Substitutionstherapie des Kreislaufs, Flüssigkeitszufuhr in reichlichen Mengen (ähnlich wieder wie beim diabetischen Coma), eventuell Bluttransfusionen nach Aderlaß.

Trotz allem bleibt die Prognose sehr ernst. Die Tödlichkeitsziffer in Zahlen anzugeben, erscheint unmöglich, da bei der Subjektivität einer Grenzziehung zwischen schwerem toxischem Basedow und beginnender Krise keine exakte Grundlage für die Allgemeinbeurteilung des Erfolges gegeben ist. Tatsache bleibt, daß die Mehrzahl der verstorbenen Basedowkranken, vor allem bei konservativer Therapie, im Coma zugrunde gegangen sind, während die postoperative Krise, die etwas Ähnliches oder wohl sogar das gleiche Ereignis darstellt, dank der guten Jodvorbehandlung stark zurückgedrängt worden ist. Leider werden auch postoperativ einzelne Fälle, vor allem die Jodversager, in das Coma verfallen.

VIII. Die Ergebnisse der Sternalpunktion.

Von

NORBERT HENNING und **HEINZ KEILHACK**-Fürth i. B.

Mit 19 zum Teil farbigen Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		373
I. Einleitung		385
II. Technik		386
III. Morphologie des normalen Knochenmarkes		395
1. Zellen des erythropoetischen Systems		395
2. Zellen des leukopoetischen Systems		398
3. Zellen des lymphatischen Systems		399
4. Monocyten		400
5. Zellen des thrombopoetischen Systems		400
6. Zellen des reticuloendothelialen Apparates		402
7. „Ferratazellen“.		404
IV. Spezielle Pathologie des Knochenmarkes		408
1. Erkrankungen des erythropoetischen Systems		408
a) Blutungsanämie		408
b) Sonstige sekundäre Anämien		409
c) Essentielle hypochrome Anämie		410
d) Perniziöse Anämie		410
e) Konstitutionelle hämolytische Anämie (hämolytischer Ikterus)		419
f) Polycythaemia vera		421
g) Erythroblastose (COOLEY).		422
h) Ovalocytose		422
2. Erkrankungen des granulocytären und lymphatischen Systems		422
a) Leukocytose und Leukopenie (Infektionskrankheiten)		422
b) Eosinophilie		425
c) Chronische myeloische Leukämie		426
d) Akute Myeloblastenleukämie		428
e) Chronische lymphatische Leukämie		432
f) Akute lymphatische Leukämie		433
g) Plasmazellenleukämie		433
h) Mononucleosis infectiosa		434
i) Agranulocytose		436
k) Aplastische Anämie		442
l) Lymphogranulomatose		445
m) PÉLIGERSche familiäre Kernanomalie		446
3. Erkrankungen des Riesenzellapparates		446
a) Essentielle Thrombopenie (Morbus WERLHOFF)		447
b) Konstitutionelle hereditäre Thrombopathie (v. WILLEBRANDT-JÜRGENS)		449

	Seite
4. Andere hämorrhagische Diathesen	449
a) Hämophilie	449
b) Peliosis rheumatica (SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura)	449
c) Skorbut	449
5. Erkrankungen des Reticulums	449
a) Multiples Myelom (KAHLERSche Krankheit)	449
b) Morbus Gaucher.	452
c) Retikulosen	453
6. Tumoren im Knochenmark	453
7. Leberkrankheiten	456
8. Bleivergiftung	457
9. Benzolvergiftung	457
10. Einwirkung von Röntgenstrahlen	458
11. Nachweis von Krankheitserregern	458
V. Die intraossale Injektion als therapeutische Methode	460

Literatur.

- ACEVEDO, BRIZZIO y CIPOLLA: Biopsia medular por puncion aspiradora. *Semana méd.* **1937**, No 33, 437.
- ADELHEIM: Über maligne thrombopenische Purpura (Aleucia haemorrhagica). *Beitr. path. Anat.* **84**, 283 (1930).
- AHLBERG u. NORDENSON: Akute Myelose und Agranulocytose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 258—269 (1938).
- ALEXANDROW: Die Morphologie des Sternumpunktates beim Hunde. *Fol. haemat. (Lpz.)* **41**, 428 (1930).
- ALEXANDROWICZ: Das gegenseitige Zahlen- und Qualitätsverhältnis der morphologischen Bestandteile im Marke des Brustbeins und den peripheren Gefäßen unter normalen und pathologischen Verhältnissen, unter besonderer Berücksichtigung der perniziösen Anämie. *Polskie Arch. Med. wewn.* **12**, 367 (1934).
- ALEHEIEFF: Sur l'hématopoese dans les helminthiases. Sur la question de l'origine des eosinophiles (eosinophiles). *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 444 (1933).
- AMPRINO u. PENATI: Die Probeexcision aus dem Knochenmark des Brustbeins. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 131.
- ARINKIN: Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Vestn. Chir.* **10**, 57 (1927). — *Fol. haemat. (Lpz.)* **38**, 233 (1929).
- ARJEFF: Zur Methodik des diagnostischen Punktion des Brustbeins. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 55 (1931).
- ARNETH: Die speziellen Blutkrankheiten, Bd. 4. Münster: Stenderhoft 1936.
- Über die Blut- und Knochenmarksmorphologie der Agranulocytose sowie über die Leistungen der quantitativen Blutuntersuchung im Vergleiche zur Sternalpunktion. *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 353 (1937).
- Sternalpunktion und qualitative Blutuntersuchung. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 535.
- ASCHOFF: Das reticulo-endotheliale System. *Erg. inn. Med.* **26**, 1 (1920).
- ASKANAZY: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 1/2, S. 775. 1927.
- BÄTGE: Histologische Untersuchungen über das spongiöse Knochenmark in verschiedenem Lebensalter. *Diss. Kiel* 1908.
- BANTZ: Vergleichende Untersuchungen über Blutbild und Knochenmark im Leben und nach dem Tode. *Diss. Berlin* 1922.
- Beitrag zur Frage der Agranulocytose. *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1200.
- BARCHASCH u. GURIN: Klinik und intravitale Erkennung des Morbus Gaucher. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 43 (1931).
- BARTA: Die Bedeutung der Sternalpunktion bei Anämien und über die Beeinflussung des Knochenmarkes durch Leberbehandlung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 565 (1931).

- BARTA: Größen- und Formveränderungen der Leukocyten und ihre klinische Verwertbarkeit. *Fol. haemat. (Lpz.)* **46**, 367 (1932).
- Über Bau und Funktion der Megakaryocyten. *Fol. haemat. (Lpz.)* **47**, 168 (1932).
- Über die Tätigkeit des leukopoetischen Systems bei Infektionskrankheiten. (Untersuchungen mittels Sternalpunktion.) *Fol. haemat. (Lpz.)* **1933**, 287.
- BASERGA u. BARBAGALLO: Die Sternalpunktion als bakteriologische Hilfsmethode. *Med. Klin.* **1938 I**, 178.
- BAUER: Zur Klinik und Serologie der Myelomkrankheit. *Med. Klin.* **1935 I**, 679.
- BENEDETTI: Mielosi eritromegaloblastica e policariocitica. *Med. contemp. (Torino)* **2**, 223 (1936).
- BERNARD: Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramédullaires de goudron. *Ann. Méd.* **40**, 373 (1936).
- Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramédullaires de goudron. II. De l'interprétation des désordres observés. *Ann. Méd.* **40**, 486 (1936).
- BERNHARDT: Ovalozytose der Erythrozyten als Anomalie. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 987.
- BERTOLA e RAVETTA: Ricerche sulla morfologia e sulla funzionalita del midollo osseo in malattie dell'apparato respiratorio. *Haematologica (Pavia) Arch.* **19**, 635—670 (1938).
- BIANCHI, ANDRÉS: Agranulocitosis, trombopenia, anemia aplastica y mielopatias totales aplasticas. *An. Inst. Modelo Clin. méd.* **1931**.
- BIERNACKI: Untersuchung der morphologischen Zusammensetzung des Knochenmarkes in unmittelbaren Ausstrichen am Lebenden. *Polskie Arch. Med. wewn.* **16**, 50—57 (1938).
- BISHOP, FAUGERES, FAUGERES-BISHOP jr. and TRUBEK: Erythremia (Erythrämie). *Ann. int. Med.* **8**, 1602 (1935).
- BIZZOZERO: Sul midollo delle ossa. *Morgagni* **1869**, 465.
- BLOOM: Ergebnisse der Züchtungsversuche von Blut und blutbildenden Organen. *HIRSCHFELD-HITTMANNs Handbuch der allgemeinen Hämatologie* **1**, Bd. 2, S. 1179.
- BOCK: Zur Differentialdiagnose der myeloischen Leukämie. *Z. klin. Med.* **122**, 323 (1932).
- Über die Pathogenese der Agranulozytose. *Z. inn. Med.* **1935**.
- u. WIED: Über Agranulozytose, Aleukie, Amyelhämie und andere Hämozytotoxikosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42**, 7 (1930).
- BÖNNIGER: Ein seltener Blutbefund (Hyperproteinämie bei Myelomkrankheit). *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 770.
- BRAUN: Der Mechanismus der therapeutischen Einwirkung des CASTLESchen Prinzips. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 27 (1934).
- BÜRCEL: Beitrag zur Kenntnis der Hyperproteinämie. *Z. klin. Med.* **127**, 552 (1934).
- BÜTTNER u. SCHMIDT: Zur Differentialdiagnose zwischen Aleukie und aleukämischer Lymphadenose. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2402.
- BYKOWA: Über die Veränderungen der blutbildenden Organe unter der Einwirkung einiger Bakterien und Toxine. *Virchows Arch.* **265**, 226 (1927).
- Veränderungen im weißen Blutbilde infolge krankhafter Veränderungen der blutbildenden Organe. *Fol. haemat. (Lpz.)* **41**, 415 (1930).
- CANTAROW: Bence-Jones. proteinemia in multiple myeloma. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 425 (1935).
- CARNOT, LAVERGNE et MALLARMÉ: A propos de la Myelographie chez l'adulte. *Soc. Biol.*, enero 1936.
- CARONIA: La puntura della milza e del midollo osseo. *Pediatria* **30**, 607 (1922).
- CERQUEIRA: Basofilia sperimentale. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **15**, 257 (1936).
- CHEVALLIER: L'anémie maligne intermediaire. *Paris méd.* **1936**, 467.
- CHRISTEN u. GREIF: Aleukämische Lymphadenose mit hyperchromer megalocytärer Anämie. Vergleichende Untersuchungen von Sternalmark, Malleolarmark und peripherem Blut. *Wien. Arch. inn. Med.* **32**, 85 (1938).
- CODEVELLE, BERNARD et GUICHENÉ: Aleucie hemorrhagique; essai de traitement par les injections intra-médullaires de goudron. *Soc. franç. Hémat.*, Mai 1936.

- COHEN: Sur la classification de l'agranulocytose. Formes plastiques et aplastiques. La panmyélose plastique. *Sang* **7**, 936 (1933).
- CORONINI u. RISAK: Zur Frage der sog. akuten Retikulose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 171 (1931).
- COTTI, BALIESTRIERI e VOLTA: Criteri di valutazione anatomico-funzionale del midollo nell'anemia perniziosa in stadio conclamato e durante l'epatoterapia. *Giorn. Clin. med.* **19**, 935—966 (1938).
- CRAMÉR: Sannolikhetskalkylen. Stockholm 1927.
- CURTZE: Untersuchungen über multiple Myelome. *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 1—17 (1938).
- CUSTER: Studies on the structure and function of bone marrow. I. Variability of the hemopoietic pattern and consideration of method for examination. *J. Labor. a. clin. Med.* **17**, 951 (1932).
- III. Bone marrow biopsy. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 617 (1933).
- IV. Bone marrow in agranulocytosis. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 507 (1935).
- and AHLFELDT: II. *J. Labor. a. clin. Med.* **17**, 960 (1932).
- and KRUMBHAR: V. The histopathology of the hemopoietic tissues hemophilia. An unexplored field. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 620—630 (1935).
- DALLA VOLTA: L'imperglobulinemia quale varietà biologica dell'alterato ricambio proteico del mieloma. *Arch. Pat. e Clin. med.* **14**, 182 (1934).
- DAMESHEK: Primary hypochromic anemia. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 520 (1931).
- Proliferative Diseases of the Reticuloendothelial Systems. II. Aleuemic Reticulosis. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 64 (1933).
- Biopsy of the sternal bone marrow. Its value in the study of diseases of blood-forming organs. *Amer. J. med. Sci.* **190**, 617 (1935).
- HENSTELL and VALENTIN: The comparative value and the limitations of the trephine and puncture methods for biopsy of the sternal bone marrow. *Ann. int. Med.* **11**, 801 (1937).
- and VALENTINE: The sternal Marrow in pernicious anemia: Correlation of the observations at biopsy with the blood picture and the effects of specific treatment in megaloblastic ("Liver-Deficient") Hyperplasia. *Arch. of Path.* **23**, 159 (1937).
- DANIACHLJ: Schwangerschaft und Hämatopoiesis. *Zbl. Gynäk.* **1936**, 1220.
- DARLING, PARKER and JACKSON: The pathological changes in the bone marrow in agranulocytosis. *Amer. J. Path.* **12**, 1 (1926).
- DEBRÉ, LAMY, BONNET et BROCA: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1935**, Nr 33.
- — et SÉE: La Myelographie. *Soc. méd. Hôp. Paris* **1935**.
- — et MALLARMÉ: L'exploration de la moelle osseuse. (La myelographie et la médulliculture.) *Presse méd.* **1936**, 1853.
- DELLA MAGGIORE: Numero e diametro delle piastrine nel sangue periferico, midollare e splenico (nell'uomo). *Sperimentale* **92**, 251—259 (1938).
- DOAN: The type of phagocytic cell and its relative proportions in human bone marrow and spleen, as identified by the supravital technique. *J. of exper. Med.* **43**, 289 (1926).
- and ZERFAS: The rhythmic range of the white blood cells in human pathological leucopenia and leucocytic states. *J. of exper. Med.* **46**, 511 (1927).
- DOMAGK: Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen. *Erg. Med.* **33 I** (1928).
- DOMARUS, v.: Über Irrtümer bei Auswertung der Sternalpunktion. *Klin. Wschr.* **1937 I**.
- DOWNEY: The myeloblast: its occurrence under normal and pathological conditions, and its relations to lymphocytes and other blood cells. *Fol. haemat. (Lpz.)* **34**, 65, 145 (1927).
- DRESSER: Lymphoblastom (HODGKIN Disease) of the sternum. *Amer. J. Roentgenol.* **15**, H. 1 (1926).
- DRESSLER: Über einen Fall von Splenomegalie, durch Sternalpunktion als BOECKSCHE Krankheit verifiziert. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1467—1471.
- DUVOIR, LAYANI, PADOVANI et LAUDAT: Etude humorale de trois cas de myélomes multiples. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **54**, 696 (1938).
- EHRICH: Die Leukozyten und ihre Entstehung. *Erg. Path.* **29**, 1 (1934).
- ELLERMANN: Untersuchungen über die Histologie der perniziösen Anämie. *Virchows Arch.* **228**, 247 (1920).

- ELLERMANN: Messung der Mitosenwinkel als Methode zur Unterscheidung verschiedener „lymphoider“ Zellformen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **28**, 207 (1923).
- ÉMILE-WEIL: Myelose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. Contribution à l'étude du syndrome de FANCONI. *Sang* **12**, 369 (1938).
- La leucémie myélogène sans splénomégalie. *Presse méd.* **1938**, 609.
- ISCH-WALL et PERLÉS: Les ponctions couplées des centres hématopoiétiques dans les maladies du sang. *Rev. belge Sci. méd.* **10**, 89 (1938).
- — Un cas de maladie de BIEMER avec hépato-splénomégalie étudié par ponctions couplées des centres hématopoiétiques. *Sang* **12**, 754—761 (1938).
- ERF: A simple, practical and sterile technique for obtaining bone marrow from animals by puncture. *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 1080 (1936).
- ESCUDERO e VARELA: La biopsia del midullo osseo nelle sue applicazione in ematologica. *Haematologica (Palermo)* **2**, 3, 65 (1932).
- ETCHEVERRY: El Hemohistioblasto y algunos de sus derivados directos. Buenos Aires 1935.
- El estudio de la Médula ósea aplicado al diagnóstico de las hemopatias. *Rev. Méd. Quir. de Pat. Femenina, Buenos Aires* **1935**.
- FAIRLEY, BROMFIELD, Foy and KONDI: Nutritional macrocytic anaemia in Macedonia. A preliminary report. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **32**, 132—182 (1938).
- FERRATA: Über die Klassifizierung der Leukozyten des Blutes. *Fol. haemat. (Lpz.)* **5**, 655 (1908).
- Einige neue Feststellungen über die Vorstufen der Granulozyten. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1910**, 549.
- Sulla istogenesi della leucemia granulocitica. *Haematologica* **1921 II**, 242.
- Sulla classificazione delle anemie. *Haematologica (Pavia) Arch.* **19**, 1 (1938).
- u. STORIT: Über die Diagnose des multiplen Myeloms nur mit Hilfe der Sternalpunktion. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 363.
- FIDANZA, PICENA y DECOUD: Über einen Fall von akuter lymphoider Leukämie mit geringen und seltenen Hauterscheinungen. *Rev. argent. dermato-sifiliogr.* **22**, 25 (1938).
- FIESCHI: Contribution alla consenza della alterazioni del midollo osseo nell'agranulocitosi. *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **7**, 382 (1936).
- Studio della funzionalita mieloide. Mielogramma e curve di maturazione, quoziente cariocinetico e analisi del ritmo cariocinetico in base curve alle carilogiche. *Haematologica (Pavia) Arch.* **19**, 539—559 (1938).
- FITZ-HUGH and KRUMBHAR: Myeloid cell hyperplasia of the bone marrow in agranulocytic angina. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 104 (1932).
- FLEISCHHACKER: Neue Methoden zur Differentialdiagnose der Blutkrankheiten. *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 566.
- u. GRÜNEIS: Über einen Fall von Thrombopathie. *Wien. Arch. inn. Med.* **32**, 47—54 (1938).
- u. KLIMA: Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion bei Morbus Gaucher und bei Knochenmarksmetastasen. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 2051.
- — Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms, der plasmacellulären Leukämie und des plasmacellulären Granuloms. Mit besonderer Berücksichtigung der bioptischen Knochenmarksuntersuchung. *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 5 (1936).
- FONTANA: Osservazioni sul midollo osseo esaminato in vivo in casi di anemia perniciosa. *Arch. Sci. med.* **52**, 497 (1928).
- FOORD: Hyperproteinemia, autohemagglutination, renal insufficiency and abnormal bleeding in multiple myeloma. *Ann. int. Med.* **8**, 1071 (1935).
- FREEMAN: Bone marrow studies in glandular fever. *Amer. J. med. Assoc.* **106**, 1888 (1936).
- Bone marrow studies in glandular fever (infectious mononucleosis). *Amer. J. clin. Path.* **6**, 185 (1936).
- FREUND u. MAGNUS-LEVY: Multiple Myelome. V. Über Besonderheiten der Blutzusammensetzung (Eigenhemmung, Koagulation, Hyperproteinämie usw.). *Z. klin. Med.* **121**, 1 (1932).
- FRUGONI, C.: Mielosi eritremica. *Policlinico, sez. prat.* **1936**, 815.

- GALINOWSKI: Die hämopoetische Knochenmarkstätigkeit bei Typhus abdominalis auf Grund der Biopsie des Sternalmarkes. I. Erythropoetisches System. Bull. internat. Acad. Sci., Cl. Méd. No 7/10, 585—603. — Fol. haemat. (Lpz.) 60, 243—257 (1938).
- Die hämopoetische Knochenmarkstätigkeit usw. II. Leukopoetisches System. Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd. No 7/10, 605—623 (1938). — Fol. haemat. (Lpz.) 60, 381—396 (1938).
- Die hämopoetische Knochenmarkstätigkeit usw. III. Megakaryoplastisches System. Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd. No 7/10, 625—648 (1938). — Fol. haemat. (Lpz.) 60, 397—415 (1938).
- GALL: Benzene poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. Arch. of Path. 25, 315 (1938).
- GERBASI: *Pediatrics* 1925.
- GERLACH: Zur Frage der Pannmyelophthise. Münch. med. Wschr. 1932 II, 1101.
- GHEDINI: Neue Beiträge zur Diagnostik der Krankheiten der hämopoetischen Organe mittels Probepunktion des Knochenmarks. Wien. klin. Wschr. 1910 II, 1840.
- Die Technik der Knochenmarkspunktion. Wien. klin. Wschr. 1911 I, 284.
- GINGOLD: A propos de l'origine du monocyte sangiuin. (Note prélim.) Sang 12, 745—748 (1938).
- FLORESCO et LUPASCO: Anémie pernicieuse (BIERMER), simulant un ictere hémolytique. Considérations pathogéniques et thérapeutiques. Sang 12, 748—753.
- GLOOR: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wschr. 1930 II, 1096.
- u. WALTER: Die Leukämien. Sammelreferat 1926—1930. Fol. haemat. (Lpz.) 45, 207 (1931).
- GOTTLIEB: Über akute, unter dem Bilde schwerer Bluterkrankungen verlaufende Miliartuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 78, 36 (1931).
- GRAF: Der postmortale und intravitale Knochenmarksbefund bei verschiedener Ätiologie der Granulocytopenie. Diss. Leipzig 1938.
- GREIF: Methodische Unterlagen zu einer quantitativen Auswertung des Sternalmarkpunktates. Ein Beitrag zum Zellaufbau im Sternalmark. Fol. haemat. (Lpz.) 59, 328 (1938).
- GROAT, WYATT, ZIMMER and FIELD: Acute basophilic leucemia. Amer. J. med. Assoc. 191, 457 (1936).
- GROS: Zur Frage gesetzmäßiger Veränderungen des Bluteiweißbildes beim multiplen Myelom. (Zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Bluteiweißkörper für die TAKATASche Reaktion im Blut.) Dtsch. Arch. klin. Med. 177, 461 (1935).
- GRUNKE: Der diagnostische Wert der Sternalpunktion. Med. Klin. 1938 II, 1259—1262, 1295—1298.
- GRZEGORZEWSKI: Über familiäres Vorkommen elliptischer Erythrozyten beim Menschen. Fol. haemat. (Lpz.) 50, 260 (1933).
- GÜSSE: Über basophile Vorstufen der Megaloblastenreihe bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 177, H. 3, 316.
- HALBERSTÄEDTER u. SIMONS: Die Wirkung der Radium-, Kathoden-, Röntgen- und Lichtstrahlen auf die blutbildenden Organe und das Blut. HIRSCHFELD-HITTMAIRS Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1/2, S. 1419.
- HALLERMANN: Ein Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpz.) 42, 1 (1930).
- HEILBRUN: The state of the sternal bone marrow in a case of macrocytic anemia of pregnancy. J. amer. med. Assoc. 107, 27 (1936).
- HELLY: Leukämien. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Julius Springer 1927.
- HELPAP: Zur Kritik der Sternalpunktion. Klin. Wschr. 1937 I, 558.
- HENNING: Die Bedeutung der intravitale Knochenmarksuntersuchung für die klinisch-hämatologische Diagnostik. Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1543.
- Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 178, H. 5 (1936).

- HENNING: Über die bisherigen Ergebnisse der intravitale Knochenmarksuntersuchung. Sammelreferat in *Med. Klin.* **1936 I**, 542.
- Spezielle Pathologie des Sternalmarks in vivo. *Med. Welt* **1938**, 90.
- u. KEILHACK: Untersuchungen über eine rationelle Dauertherapie der perniziösen Anämie. *Arch. Verdgskrkh.* **59**, 129 (1936).
- u. KORTH: Die diagnostische Sternalspülung. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1219.
- HENSCHEN u. JEZLER: Aleukämische Myelose unter dem Bilde der Pannmyelophthise. *Z. klin. Med.* **128**, 343 (1935).
- HIRSCHFELD: Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkszellen. *Virchows Arch.* **153**, 335 (1898).
- Leukämie und verwandte Zustände. Krankheiten des Blutes und blutbildender Organe. Bd. I. Berlin 1925.
- Handbuch der Hämatologie, Bd. I/1. Berlin 1932.
- Blutkrankheiten und Konstitution. Neue deutsche Klinik, 13 (Erg.-Bd. 3).
- HITTMAIR: Handbuch der Hämatologie, Bd. I/1. Berlin 1932.
- HOLMES and BROWN: Clinical study of bone marrow by the method of sternal puncture. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 1306 (1933).
- INTROZZI: Mielosi globale pseudo-aplastica. *Haematologica* **7**, 35 (1926).
- La biopsia del midollo osseo. En el tratado de FERRATA. *Le Emopatie* **1935**.
- ISAACS: The bone marrow in anemia. The red blood cells. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 181 (1930).
- The physiologie of the bone marrow. *Fol. haemat. (Lpz.)* **40**, 395 (1930).
- The bone marrow in anemia. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 181 (1937).
- ISRAËLS and WILKINSON: Achrestic anaemia. *Quart. J. Med., N. s.* **5**, 69 (1936).
- JAFFÉ: Die Sichelzellenanämie. *Virchows Arch.* **265**, 452 (1927).
- Erythropoiesis in Leukemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 51 (1933).
- Bone marrow in agranulocytosis (pernicious leukopenia). *Arch. of Path.* **16**, 611 (1933).
- The bone marrow. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 124 (1936).
- JAGIĆ, v. u. FLEISCHHACKER: Über elastische Zustände des Knochenmarkes. *Klin. Med.* **1938 I**, 400, 436.
- u. KLIMA: Zur Klinik und Differentialdiagnose der Anämien mit besonderer Berücksichtigung der Knochenmarkspunktion. *Ges. Ärzte Wien*, 22. Febr. 1935. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 282.
- — Über die diagnostische Bedeutung der Knochenmarkspunktion. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 363.
- JENEY, v.: Eine Abstammungslehre der Lymphozyten usw. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 718.
- JOCHMANN u. SCHUMM: Zur Kenntnis des Myeloms und der sog. KAHLERSchen Krankheit. *Z. klin. Med.* **46**, 445 (1902).
- JONES: The reaction of normoblastic bone marrow to liver extract. *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 335 (1936).
- Atypical azurophilic granulation in megaloblasts. *Fol. haemat. (Lpz.)* **55**, 195 (1936).
- Cytological studies of biopsied pernicious anemia bone marrow during relapse. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 694 (1936).
- Origin of neutrophils in pernicious anemia (COOKE's makropolyocytes). *Arch. int. Med.* **60**, 1002 (1937).
- JOSEFSON: A new method of treatment — intraossal injections. *Acta med. scand. (Stock.)* **81** (1934).
- JÜRGENS: Über die Herkunft der Bluteiweißkörper. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1934**, 42, 60.
- KAETHER: Sternalpunktionen bei rheumatischen Erkrankungen. *Z. Rheumaforsch.* **1**, 473—481 (1938).
- KARAVANOFF: A propos de la technique de la ponction de la moelle osseuse pendant la vie. *Sang* **10**, 562 (1936).
- KASSIRSKY: Die Punktion des Knochenmarks und die Blutbildung bei der visceralen Kinderleishmaniose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **51**, 352 (1934).
- KATZENSTEIN: Beitrag zur Genese und Physiologie der Megakaryocyten. *Z. exper. Med.* **48**, 607 (1926).

- KAZNELSON, REIMANN u. WEINER: Achylische Chloranämie. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 1071.
- KEILHACK: Die Hyperproteinämie und Hypereuglobulinämie als Symptome einer chronischen aleukämischen Myelose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **55**, 406 (1936).
- Das Eiweißbild des Blutplasmas und Knochenmarks im normalen Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 440 (1936).
- Über das Eiweiß im normalen und pathologisch veränderten Knochenmark des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 57 (1938).
- KLIMA: Über Anämien und Erythropoese bei leukämischen Erkrankungen. Ein Beitrag zur Kenntnis der Leukämien. *Wien. Arch. inn. Med.* **26**, 277, 391 (1935).
- Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- u. ROSEGGER: Zur Methodik der diagnostischen Sternalpunktion. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 541.
- u. SEYFRIED: Zur Pathologie und Therapie der Bleianämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 283 (1937).
- — Myeloblastose unter dem Bilde einer Agranulocytose, hämorrhagischen Aleukie und schweren hämolytischen bzw. aplastischen Anämie. *Med. Klin.* **1937 I**, 400.
- — Ungewöhnliche Krankheitsbilder bei myeloischer Leukämie und deren Erkennung durch die bioptische Knochenmarksuntersuchung. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 422.
- — Lymphatische Leukämien unter dem Bilde der thrombopenischen Purpura, hämolytischen bzw. aplastischen Anämie und Agranulocytose. *Wien. Arch. inn. Med.* **30**, 1 (1937).
- KNOLL: Weitere Beiträge über die Entstehung des Hämoglobins im Erythroblastenkern. *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 310 (1931).
- KNORR: Der zellige Aufbau des normalen menschlichen Knochenmarks. Diss. Leipzig 1937.
- KRACKE and GARVER: The differential diagnosis of the leukemic states; with particular reference to the immature cell types. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 697, 709 (1935).
- KRAMÁR u. HENSCH: Knochenmarkuntersuchungen bei Säuglingen. *Mschr. Kinderheilk.* **30**, 440 (1925).
- KRJKOF u. KOROVNIKOF: Über die Natur der lymphoiden Elemente im Knochenmark bei der hyperchromen Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **36 I** (1928).
- KRUMBHAAR u. CUSTER: Studies on the structure and function of bone marrow. VI. A note on differential cell counts of bone marrow. With special reference to the estimation of infrequently appearing cell types. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 630 (1935).
- KRUMMEL u. STODTMEISTER: Über die klinische Beurteilung von Knochenmarks- und Blutbild. II. Mitteilung: Myeloblastenleukämie und myeloische Reaktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 268 (1936).
- — Über die klinische Beurteilung von Knochenmarks- und Blutbild. III. Mitteilung: Über sog. „Monocytenleukämie“. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 273 (1936).
- LAMY, KISSEL et PIERQUIN: Etude clinique et hématologique de neuf cas d'intoxication professionnelle par le benzol. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **54**, 1116 (1938).
- LANDAU u. BAUER: Eine vorübergehende Lähmung der blutbildenden Organe mit Aleukie und Thrombopenie im Verlaufe einer kavernösen Lungenphthise. *Wien. Arch. inn. Med.* **26**, 41 (1934).
- LAURENTIUS: Multiples Myelom im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **73**, 95 (1938).
- LEHNDORFF: Die Erythroblastenanämie. *Erg. Med.* **50**, 568 (1936).
- LINDENBAUM: Das Knochenmark in den ersten Stunden und Tagen nach dem Aderlaß. *Fol. haemat. (Lpz.)* **39**, 501 (1930).
- LÖWINGER: Das Bild des Knochenmarks bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie (Icterus haemolyticus). *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 27 (1936).
- LOSSEN: Über das Verhalten des Knochenmarks bei verschiedenen Erkrankungen des Kindesalters. *Virchows Arch.* **200**, 258 (1910).
- MAGNUS-LEVY: Multiple Myelome. VII. Euglobulinämie. Zur Klinik und Pathologie. *Z. klin. Med.* **126**, 62 (1933).
- MARKOFF: Die Beurteilung des Knochenmarks durch Sternalpunktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 113 (1936).

- MARKOFF: Die Reticuloendothelien des Knochenmarks, beurteilt durch Sternalpunktion. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 530 (1937).
- Das Knochenmark bei thrombopenischer Purpura. Med. Welt **1938**, 770.
- MEDVEI u. BJÖRK: Ungewöhnliche Kombinationen verschiedener Anämien mit Ikterus. Wien. Arch. inn. Med. **31**, 287, 301 (1937).
- MERVE: Bone marrow studies in the clinic. Acta brevia neerl. Physiol. **5**, 147 (1935).
- Bone marrow studies in the clinic. I. and II. Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 108, 218 (1936).
- METTIER and PURVIANCE: Leukemia without leucocytosis (aleukemic myelosis) and without splenomegaly. Arch. of intern. med. **60**, 458—473 (1937).
- MEYER u. HEINECKE: Über Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 435 (1907).
- MIDDLETON et MEYER: Marrow insufficiency. Ann. int. Med. **8**, Nr 12 (1935).
- MORRIS and FALCONER: Intravital bone marrow studies. Arch. int. Med. **30**, 485 (1922).
- NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- Diagnostische und allgemeine Probleme bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 635.
- Die akuten Blutkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1935**, 192.
- (Probleme.) Über Entstehung und Behandlung der Anämien. Wien. klin. Wschr. **1935 I**.
- Probleme des reticuloendothelialen Systems in klinischer Betrachtung. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**.
- Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- NEGRI: Reazione emopoietica in anemia mielolica ipoplastica. Giorn. Clin. med. **19**, 641 (1938).
- NEUMANN: Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Zbl. med. Wiss. **1868**, 689.
- Chemie der Leukozyten. Handbuch der Hämatologie, Bd. I/1, S. 339. Berlin 1932.
- NIELSEN: Vier Fälle von Myelomatose. Hosp.tid. (dän.) **1938**, 549.
- NORDENSON: Histologisches und quantitatives Studium des normalen und pathologischen Knochenmarks. Hygiea (Stockh.) **96**, 193 (1934).
- Studies on bone marrow from sternal puncture. Generalstabens litographiska anstalts förlag Stockholm 1935.
- Hematopoiesis from sternal puncture. Acta med. scand. (Stockh.), Suppl.-Bd. **78**, 185 (1936).
- Knochenmarksbefund am Lebenden und Prognosestellung bei Granulocytopenie. Sv. Läkartidn. **1936**, 1145.
- OSATO, HASHIMOTO u. TAKIGAWA: Über die aplastische Anämie oder Panmyelophthise. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 495 (1931).
- OSGOOD: Monocytic leukemia. Arch. int. Med. **59**, 931 (1937).
- and MUSCOVITZ: Culture of human bone marrow. J. amer. med. Assoc. **106**, 1888 (1936); **107**, 123 (1936).
- OTT: Über die Bedeutung der Knochenmarkskultur für den Typhus und Paratyphusbacillennachweis. Klin. Wschr. **1938 II**, 1475, 1476.
- PÄSSLER: Zur normalen und pathologischen Anatomie und zur Pathologie des Brustbeins. Beitr. path. Anat. **87**, 659 (1931).
- PANOFF: Beitrag zur COOLEY-Anämie. (Mit Beschreibung von 2 Fällen.) Mschr. Kinderheilk. **73**, 184 (1938).
- PAOLAZZI e SPADACCINI: Sangue midollare e sange circolante. Policlinico, sez. med. **43**, 53 (1936).
- PAPPENHEIM: Über Azurkörnung in den lymphoiden Blutzellen. Fol. haemat. (Lpz.) **9**, 553 (1910).
- Zellen der leukämischen Myelose. Jena 1914.
- Über die Wandlung des Lymphoidozytenbegriffes und der Blutstammzellen. Fol. haemat. (Lpz.) **21**, 207 (1917).
- PEABODY: The pathology of the bone marrow in pernicious anemia. Amer. J. Path. **3**, 179 (1927).

- PENATI e SAITA: Rapporti tra l'eritropoiesi sternale normo- e megaloblastica ed il quadro eritrocitario periferico nell'anemia perniciosa. Giorn. Accad. Med. Torino **51**, 116 (1938).
 — — Arch. Sci. med. **65**, 790 (1938).
- — L'entità della crisi reticolocitaria da trattamento epatico nell'anemico pernicioso in funzione dei valori ematici e midollari di partenza. Arch. Sci. med. **65**, 941 (1938).
- PERRIN, KISSEL et PIERQUIN: Leucose aigue benzolique. Paris méd. **1938**, 533.
- PETRI: Die Untersuchungsmethoden der hämatopoetischen Organe. Handbuch der Hämatologie, Bd. II/1. Berlin 1933.
- PICENA: La biopsia de la médula oséa. — Sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Rev. méd. del Rosario **27**, 1167—1354 (1937).
- PITTALUGA u. OOF: Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher-Schlagenhauer. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 299 (1932).
- PLUM: Die Wirkung des Amidopyrins auf die Granulozytopenese des Knochenmarks. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1936**, 91.
- — Démonstration expérimentale de l'importance du pyramidon dans l'étiologie de l'agranulocytose. Action du pyramidon, chez l'homme, sur la moelle osseuse et sur le sang circulant. C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 1227 (1936).
- u. THOMSEN: Drei Fälle von Monocytenleukämie (Reticulo-Endotheliosis). Ugeskr. Laeg. (dän.) **1938**, 755—762.
- POKROWSKY: Das Verhältnis der Substantia reticulo-filamentosa im Knochenmark und im peripheren Blut bei verschiedenen Erkrankungen innerer Organe. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 265 (1930).
- REICH: A modified technic for sternal puncture and its value in hematologic diagnosis. J. Labor. a. clin. Med. **20**, 286 (1934).
- REICHENBACH: Über Agranulocytose mit erhaltener Myelopoese. Fol. haemat. (Lpz.) **45**, 376 (1931).
- REITER: Anatomische Untersuchungen zur Frage der Inhomogenität des Knochenmarkes im Hinblick auf die Auswertung der Sternalpunktion. Z. exper. Med. **103**, 694—703 (1938).
- RHOADS and CASTLE: The pathology of the bone marrow in sprue anemia. Amer. J. Path. **9**, 813 (1933).
- and MILLER: Histology of the bone marrow in aplastic anemia. Arch. of Path. **26**, 648—663 (1938).
- RINGOEN: The so called „hemohistioblasts“ of FERRATA in myelogenous leukemia. Fol. haemat. (Lpz.) **33**, 149 (1927).
- ROHR: Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion. Helvet. med. Acta **1**, 713 (1935).
- — Über Bedeutung und Ergebnisse der Sternalpunktion. Praxis (Bern, Schweiz) **1935**, Nr 26.
- — Aktuelle Agranulozytoseprobleme. Münch. med. Wschr. **1935** I, 460.
- — Blut- und Knochenmarksmorphologie der Agranulocytosen. (Ergebnisse fortlaufender Sternalmarkuntersuchungen.) Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 305 (1936).
- — Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunktates. Klin. Fortbildung. Neue deutsche Klinik, 4. Erg.-Bd. S. 498—564. 1936.
- — Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark. Med. Welt **1938**, 96.
- — Funktionelle Knochenmarkspathologie. Schweiz. med. Wschr. **1938** I, 641.
- — Bluteiweißkörper und Knochenmarksreticulum. Helvet. med. Acta **5**, 544—551 (1938).
- u. HAFTER: Untersuchungen über postmortale Veränderungen des menschlichen Knochenmarkes. Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 38 (1937).
- u. HEGGLIN: Tumorzellen im Sternalpunktat. Metastasennachweis maligner Geschwülste im Knochenmark. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 61 (1936).
- u. KOLLER: Über die Abstammung der Thrombocyten. Klin. Wschr. **1936** II, 1549.
- — Der Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzips. Nord. med. Tidskr. **1937**, 1307.
- ROSENTHAL: Leucopenic infectious monocytosis (a benign form of agranulocytosis). Contr. to the med. Sci. in Hon. of Dr. LIBMAN **1932**, 1003.
- ROSEGGER: Untersuchungen über die Abstammung und klinische Bedeutung der basophilen Erythrozytenpunktierung. Klin. Wschr. **1936** I, 158.
- ROSSIER: Etude sur l'état de la malle osseuse dans la cirrhose hépatique. Ann. d'Anat. path. **9**, 245 (1932).

- ROTH u. JUNG: Zur Kenntnis der Ovalozytose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 549 (1931).
- ROVERSI e TANTURRI: La puntura dello sterno nella pratica medica. *Haematologica* **16**, 1 (1935).
- SABRAZÉS et SARIC: Angines lympho-monocytaires. Agranulocytoses. Leucémies leucopédiques. Paris 1935.
- SAGER, CHOISSER and WELLER: Differential diagnosis of multiple myeloma and hyperparathyroidism by means of biopsy. *J. Labor. a. clin. Med.* **23**, 1132—1136 (1938).
- SAMEKed ARCHI: Linfogramulomatosi midollare diffusa. (Studio clinico ed anatomopatologico. *Haematologica (Pavia) Arch.* **15**, 645 (1934).
- SCHAEFFER: Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **151**, 191 (1926).
- SCHARTUM-HANSEN: Die Genese der Ovalozyten. *Acta med. scand. (Stockh.)* **86**, 348 (1935). — Zur Morphologie des Sternalpunktates bei perniziöser Anämie und makroblastischen Anämien. *Fol. haemat. (Lpz.)* **58**, 145 (1937).
- SCHILLING: Das Knochenmark als Organ. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 I**, 51, 261, 344, 467, 516, 598. — Physiologie der blutbildenden Organe. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. VI/2. Berlin 1928.
- SCHLEIP u. ADLER: Atlas der Blutkrankheiten, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936.
- SCHMIDT-WEILAND: Die Lymphogramulomatose. *Erg. Med.* **12**, 473 (1928).
- SCHNETZ u. GREIF: Das Verhalten der weißen Blutzellen im Sternalmark und im peripheren Blut bei Grippe. *Fol. haemat. (Lpz.)* **59**, 93 (1938).
- SCHOLTZ: Anämisches Vorstadium bei myeloischer Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 352 (1931).
- SCHRETZENMAYR u. BRÖCHELER: Über die Atmung des menschlichen Knochenmarks. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 998.
- SCHUDEL: Leitfaden der Blutmorphologie. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- SCHULTEN: Das Blutbild der perniziösen Anämie in Leberremission. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **172**, 28 (1931). — Der Einfluß von Lebererkrankungen auf das rote Blutbild. *Zbl. inn. Med.* **1933**, Nr 36. — Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. *Erg. inn. Med.* **46** (1934). — Die Sternalpunktion in der Diagnostik der Leukämien und verwandter Krankheiten. *Med. Klin.* **1936 I**, 490. — Zur Diagnose des multiplen Myeloms mit Hilfe der Sternalpunktion. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 642. — Zum Megaloblastenproblem. *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 189 (1937). — Die klinische Bedeutung der intravitale Knochenmarksuntersuchung. *Zbl. inn. Med.* **1937**, 193. — Die praktische Bedeutung des Megaloblastenproblems. *Nord. med. Tidskr.* **1937**, 1311. — Anatomie und Physiologie des Knochenmarkes. *Technik der Knochenmarksuntersuchung. Med. Welt* **1938**, 85. — Die Bedeutung der Sternalpunktion für die Behandlung und die Prognose unklarer Bluterkkrankungen. *Ther. Gegenw.* **79**, 342—346 (1938). — u. BASILIOS MALAMOS: Über Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1338.
- SCHULTZ: Über eigenartige Halskrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 1495.
- SCHUR u. LÖWY: Über das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. *Z. klin. Med.* **40**, 412 (1900).
- SCHWARZ: Zur Morphologie der akuten Leukosen (Monozytenleukämie). *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 1 (1931).
- SEELIGER: Über Organbefunde und ihre Bedeutung für die Pathogenese bei essentieller Thrombopenie und Aleukie. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 731.
- SEGERDAHL: Ein Fall von Leukopenie mit akut-myeloischem Endstadium. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 68 (1934). — Über Knochenmarkspunktionen. *Acta med. scand. (Stockh.), Suppl.* **59**, 173 (1934). — Über Sternalpunktionen. *Acta med. scand. (Stockh.), Suppl.* **64** (Uppsala 1935).

- SEGGEL: Fluoreszenzmikroskopische Knochenmarksuntersuchungen. Fol. haemat. (Lpz.) **54**, 374 (1936).
- SEYFARTH: Die Sternuntrepanation, eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark bei Lebenden. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 180.
- SIGNORELLI: Reticolo-istocitiasi spleno-epatica ad impronta megacariocitica. Bull. Soc. med.-chir. Catania **3**, 717 (1935).
- SILBERBERG: Blut- und Entzündungszellen. HIRSCHFELD-HITTMAIR: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1/2, S. 1319.
- SKOUGE: Zur Diagnose des multiplen Myeloms mit Hilfe der Sternalpunktion. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1382.
- Die Reticulumzellen des Knochenmarks. Nord. med. Tidskr. **1937**, 1313.
- SØBERG OHLSEN: Om knoglemarvens forhold ved agranulocytoses Hosp.tid. (dän.) **1933**, 1113.
- SOKOLOWSKI: Basophile kugelförmige Gebilde im Milzpunktat im Verlauf des Morbus Gaucher und die Bedeutung des Sternalpunktats für die Diagnose dieser Erkrankung. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 281 (1932).
- Klinische Untersuchungen über das gegenseitige Verhalten der SCHILLINGSchen Erythrokonten im roten Knochenmark und im peripheren Blut im Verlaufe verschiedenartiger Krankheitszustände mit besonderer Berücksichtigung der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 426 (1934).
- SONNENFELD: Zur Technik der Sternalpunktion. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1380.
- SPILLER u. REVETAS: Das multiple Myelom als Ursache „kryptogener“ Anämien. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1305.
- SPULER u. SCHITTENHELM: Über die Zukunft der sog. „Kern“ r. „Zellschollen“ bei lymphatischer Leukämie und die Natur der eosinophilen Zellen, zugleich ein Beitrag zur diagnostischen Knochenmarkspunktion. Dtsch. Arch. klin. Med. **109**, 1 (1913).
- STAHEL: Sternalbefunde bei eosinophilem Lungeninfiltrat. Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 341 (1938).
- STEWART and PARKES WEBER: Myelomatosis. Quart. J. Med. **7**, 211 (1938).
- STODTMEISTER: Neuere Erhebungen zur PELGERSchen familiären Kernanomalie. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 159 (1936).
- Über die klinische Beurteilung von Knochenmarks- und Blutbildern. I. Mitteilung. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 163 (1936); IV. Mitteilung. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 459—466 (1938).
- Die Bedeutung der Sternalpunktion für die Beurteilung Kranker mit sekundären Anämien. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1681.
- Über die Genese toxischer Veränderungen der neutrophilen Leukocyten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 312—314.
- STORZ et FLIPPI: Etude morphologique et bactériologique de la moelle esseeuse dans la fièvre thyphoïde. Sang **11**, 440 (1937).
- STORTI: Contributio allo studio della miclosi eritemica. Mielosi eritemica splenomegalica con aplasia mieloide. Haematologica (Pavia) Arch. **17**, 393 (1936).
- Studio in vivo del midollo osseo nell'anemia perniciosa. Sulle primissime modificazioni morfologico-funzionali del tessuto mieloide conseguenti a epatoterapia. Haematologica (Pavia) Arch. **18**, 1 (1937).
- TEMPKA: Das Problem der BIERMERSchen perniziösen Anämie als klinische Einheit. Wien. med. Wschr. **1935 I**, 85, 116, 148.
- L'hépatogastrothérapie, considérée à la lumière de la théorie de carence de la maladie de BIERMER, est-elle réellement un traitement substitif? Acta med. scand. (Stockh.) **87**, 567 (1936).
- u. BRAUN: 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).
- TILLICH: Zur Frage der Agranulocytose nach Pyramidon. Klin. Wschr. **1936 II**, 1101.
- TOCHOWICZ: Über den therapeutischen Wirkungsmechanismus des parenteral eingeführten verdichteten Magensaftes (Addison) im Verlaufe der BIERMERSchen Krankheit. Fol. haemat. (Lpz.) **53**, 16.

- TÖTTERMANN: Über Knochenmarkspunktion, unter besonderer Berücksichtigung des Knochenmarkes bei der perniziösen Bothriozephalusanämie. *Finska Läk.sällsk. Hdl.* **77**, 547 (1935).
- Contribution to the knowledge on the relation between bone marrow and blood eosinophilia. *Acta med. scand.* (Stockh.), Suppl. **78**, 201 (1936).
- On the so-called myeloid reaction. *Acta med. scand.* (Stockh.) **90**, 593 (1936).
- TÜRK: Stillische Krankheit mit Ausgang in Agranulocytose. *Arch. Kinderheilk.* **114**, 65 (1938).
- TUSCHINSKY u. KOTLARENKO: Über Knochenmarksveränderungen bei Flecktyphus mit Bemerkungen zur Methodik der diagnostischen Punktion des Sternalmarkes und der Anfertigung von Knochenmarkspunktatpräparaten. *Fol. haemat.* (Lpz.) **46**, 235 (1932).
- TZANK et DREYFUSS: La ponction sternale dans les anémies. *Sang* **11**, 300 (1937).
- UNDRITZ: Blut- und Knochenmarksuntersuchungen. I. Neue Ergebnisse bei Vollträgern und dem Teilträger der PELGER-HUËRSchen Varietät. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1686.
- La punción esternal. *Revista méd.* **1937**, 424.
- UNGRICHT: Die Wechselbeziehungen der menschlichen Reticulocyten im Knochenmark und im peripheren Blut. *Fol. haemat.* (Lpz.) **60**, 145—204 (1938).
- UOTILA: On hemorrhagic thrombocythemia. *Acta med. scand.* (Stockh.) **95**, 136 (1938).
- WAITZ et HOERNER: Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticulo-endothéliale médullaire, viscérale, oculaire. Intéret diagnostique de cette prolifération. *Sang* **12**, 801—809 (1938).
- WALLBACH: Die atypischen Leukämien. *Erg. Med.* **17**, 389 (1932).
- WALLGREN: Untersuchungen über die Myelomkrankheit. *Upsala Läk.för. Förh.* (1920).
- WEGELIN: Zur pathologischen Anatomie der Röntgenanämie. *Beitr. path. Anat.* **84**, 299 (1930).
- WEINER u. KAZNELSON: Über die zellige Zusammensetzung des Knochenmarks nach Erfahrungen mittels der Sternalpunktion nach SEYFAHRT. *Fol. haemat.* (Lpz.) **32**, 233 (1926).
- WEERDT, DE: L'aspect de la moelle osseuse dans l'ictère hémolytique. *Sang* **12**, 738—744 (1938).
- WILLI: Über den Bau und die Funktion der Megakaryocyten und ihre Beziehungen zur thrombopenischen Purpura. *Fol. haemat.* (Lpz.) **53**, 426 (1935).
- Die Leukosen im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1936.
- Ergebnisse der Knochenmarkspunktion bei Anämie und hämorrhagischer Diathese. *M Schr. Kinderheilk.* **68**, 228 (1937).
- WINTROBE: Relation of Disease of the liver to anemia. *Arch. int. Med.* **57**, 289 (1936).
- WOLFF: Das Knochenmark. *HIRSCHFELD-HITTMAIRS Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. 1/2. S. 1087.
- WOLOWNIK: Über das Verhalten der Knochenmarkszellen bei verschiedenen Krankheiten. *Zbl. klin. Med.* **56**, 529 (1905).
- WÜNSCHE: Fortlaufende Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **189**, 581—599 (1933).
- YAMAMOTO: Die feinere Histologie des Knochenmarks als Ursache der Verschiebung des neutrophilen Blutbildes. *Virchows Arch.* **258**, 62 (1925).
- YOUNG and OSGOOD: Sternal marrow aspirated during life. *Arch. int. Med.* **55**, 186 (1935).
- ZADEK: Knochenmarksbefunde am Lebenden bei kryptogenetischer perniziöser Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* **1921 II**, 1087.
- Die Polyzythämien. *Erg. Med.* **10**, 355 (1927).
- Die cytodiagnostischen Kennzeichen der Krebszellen. *Acta med. scand.* (Stockh.) **82**, 1—2 (1933).
- u. KARP: Zytodiagnostik des Karzinoms aus Punktaten und Sekreten. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**.
- u. LICHTENSTEIN: Zur Klinik und Zytologie der Myelome. *Fol. haemat.* (Lpz.) **47**, H. 4 (1932).
- ZANATY: Sternal puncture in pernicious and achrestic anaemia. *Lancet* **1937**, 1365.
- ZÜNDEL: Neuere Erhebungen zur familiären PELGERSchen Kernanomalie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 151 (1936).

I. Einleitung.

Die cytologische Durchforschung des Knochenmarks hat mit der Differenzierung der Zellen des peripheren Blutes nicht Schritt halten können. Obwohl NEUMANNs Entdeckung, daß das Knochenmark die Bildungsstätte der Blutzellen sei, zeitlich vor den farbanalytischen Untersuchungen EHRLICHs liegt, gerieten die Bemühungen um das Wissen über den feineren Bau des Knochenmarks bald auf ein totes Gleis. Die Ursachen lagen darin, daß das Mark fast ausschließlich von Pathologen post mortem untersucht wurde. Man sah also immer nur Endzustände. Grobe postmortale Veränderungen, die, wie wir heute wissen, schon wenige Stunden nach dem Tode auftreten, kamen hinzu. Schließlich waren der feineren Zellforschung bei der üblichen histologischen Technik Grenzen gesetzt. Außerdem hatte die aufblühende Hämatologie um die Jahrhundertwende den Blick mehr in die Peripherie gelenkt. Die Frage nach dem Geschehen in den Bildungsstätten wurde gewöhnlich mit dem Satz, das Blut sei der Spiegel des Knochenmarks, abgetan.

Ein wesentlicher Fortschritt konnte nur erreicht werden, wenn die Knochenmarkszellen den Färbemethoden der klinischen Hämatologie unterworfen wurden und wenn die postmortale Untersuchung durch die intravitale abgelöst wurde. Beide Wege sind beschritten worden. Die Anwendung der hämatologischen Technik auf Knochenmarksausstriche und Tupfpräparate hat SCHILLING mit seinen Mitarbeitern BENZLER, YAMAMOTO und BANTZ seit 1910 systematisch durchgeführt. Die intravitale Entnahme von Knochenmark beim Menschen geht auf PIANESE (1903) und GHEDINI (1908) zurück.

PIANESE suchte die Erreger der Kala-Azar bei Kindern. Er führte mit einem Troikart Punktionen im oberen Teil der Femurepiphyse aus. Als eigentlicher Schöpfer der hämatologischen Knochenmarksbiopsie muß GHEDINI angesehen werden, der ganz bewußt von der Peripherie zu den Stätten der Blutbildung vorzudringen suchte.

GHEDINI wählte als Ort der Entnahme das obere Drittel der Tibia. Nach Durchtrennung der Haut und des Periosts in Lokalanästhesie wurde die Knochenhöhle mit einem Bohrer von 2—5 mm Durchmesser eröffnet. Die Gewinnung des Marks erfolgte durch Aspiration mittels einer Spritze oder, falls diese Prozedur mißlang, mit einer feinen Löffelpinzette. Trotzdem GHEDINI wiederholt auf die Bedeutung der Methode hinwies, hat sie nur verhältnismäßig wenig Nachprüfer gefunden (SPULER und SCHITTENHELM, ZADEK, CARONIA, MORRIS und FALCONER, KRAMÁR und HENSCH, PEABODY). Die Tatsache, daß die Röhrenknochen häufig Fettmark enthalten, und die Umständlichkeit der Technik verhinderten eine weitere Verbreitung.

Eine wesentliche Verbesserung, die in der regelmäßigen Gewinnung von aktivem Mark bestand, erzielte SEYFARTH, indem er als Entnahmeort das Sternum wählte. Wie GHEDINI durchtrennte er in Lokalanästhesie Haut und Periost. Mit einem Handtrepán wurde dann die Lamina externa eröffnet. Das Mark entnahm er mit einem Löffelchen. Es konnten hämatologische Ausstriche und histologische Schnittpräparate angefertigt werden. Die Technik war auch für chirurgisch Ungeschulte relativ leicht. Immerhin stellte das Verfahren eine kleine Operation dar, deren Gefahren gerade bei Blutkrankheiten in jedem

speziellen Falle zu prüfen waren, insbesondere wenn eine vermehrte Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) oder eine verzögerte Heilung bzw. Infektionsgefahr (akute Leukämie, Agranulocytose) angenommen werden mußte. Trotzdem wurde die Methode von verschiedenen Autoren bis in die letzten Jahre erfolgreich benutzt (SCHILLING und Mitarbeiter, WEINER und KAZNELSON, ZADEK, BARTA, ESCUDERO, VALERA, KASSIRSKI, CUSTER). Von einer klinisch brauchbaren Methode mußte vor allem die breite Anwendung in Reihenuntersuchungen gefordert werden, wofür das SEYFARTHsche Vorgehen kaum in Betracht kam.

Dieses Postulat wurde erfüllt durch den Gedanken ARINKINs (1927), statt des Trepanns die Punktionsnadel zu verwenden. Eine große Literatur ist seit dieser Zeit über die Beobachtungen am intravital entnommenen Knochenmark entstanden. Man darf ohne Übertreibung sagen, daß die eigentliche pathologische Knochenmarkszytologie in den letzten 20 Jahren geschaffen wurde. Um den Ausbau der Methodik und um das Beibringen neuer Befunde machten sich ARIEFF, TEMPKA und BRAUN, ROHR, NORDENSON, HENNING und KORTH, SEGERDAHL, SCHULTEN, KLIMA und ROSEGGER, YOUNG und OSGOOD u. a. verdient.

II. Technik.

Wie schon oben erwähnt, wird die Technik der Sternalpunktion von ARINKINs Vorgehen beherrscht. ARINKIN arbeitete ursprünglich mit einer Lumbalnadel. Die meisten Forscher haben die mandrinbewehrte Kanüle beibehalten. Das Vorbild der heute fast stets in Gebrauch stehenden Instrumente scheint von ARIEFF (1931) angegeben worden zu sein. Es besteht aus einer schräg abgeschliffenen kräftigen Kanüle, die mit einem Mandrin versehen ist. Die lichte Weite der Nadel beträgt etwa 1,0 mm, die Länge 4 cm. Kanüle und Mandrin passen auf eine Rekordspritze. Auf der Kanüle läßt sich eine Sperrvorrichtung verschieben und mit einer Schraube an beliebigen Stellen befestigen. Diese Sperrvorrichtung soll ein zu tiefes Einstechen verhindern. Die von KLIMA und ROSEGGER sowie von ROHR angegebenen Punktionskanülen unterscheiden sich prinzipiell nicht von dem Instrument ARIEFFs. Wesentlich einfacher ist die von HENNING und KORTH benutzte Nadel. Diese Autoren verzichten auf den Mandrin, der das Verstopfen des Lumens mit Knochengewebe vermeiden soll. Es handelt sich dabei um eine kräftige, außen mit einer Millimeterskala versehene Hohl-nadel, deren Lichtung kurz hinter der schräg abgeschliffenen Spitze verschlossen ist (Abb. 1). Jenseits der Verschlusswand findet sich eine seitliche Öffnung, die in ihrer Weite dem Lumen entspricht. Ein Verstopfen der Kanüle mit Knochen-substanz wird durch diese Anordnung ausgeschlossen, ohne daß der umständlichere Mandrin erforderlich wäre. Auch auf die Arretiervorrichtung wird verzichtet.

Wo es in seltenen Fällen darauf ankommen sollte, größere Markbrocken für histologische Untersuchungen zu erhalten, mag man sich der Sternaltrepanation nach SEYFARTH bedienen. Ein kleiner Handtrepan wird zum Heraus-schneiden einer Corticalisscheibe benutzt. Auch KARAVANOFF wendet einen Trepan an, den er durch einen vorher bis auf den Knochen eingestochenen Troikart einführt. Komplizierter ist eine von SONNENFELD angegebene Hand-bohrmaschine.

Hinsichtlich des Punktionsortes herrscht keine völlige Einigkeit. ARINKIN hat das Manubrium punktiert. SEGERDAHL, SCHULTEN, ROHR u. a. punktieren das Corpus in Höhe des 2.—3. Zwischenrippenraums. Wir pflegen gewöhnlich in der Höhe des 4. oder 5. Interkostalraums einzugehen. Fast alle Autoren bevorzugen die Mittellinie. ARIEFF weicht etwas nach der Seite ab, weil die Corticalis hier oft etwas dünner ist. Die Wahl eines Intercostalraumes ist zu beachten, weil man sonst unter Umständen keine Markhöhle vorfindet. So existiert z. B. bei Erwachsenen in 90% der Fälle eine Knorpelfuge zwischen Manubrium und Corpus. Auch an den übrigen Rippenansatzstellen kommen gelegentlich persistierende Knorpelfugen vor. Das untere Drittel des Corpus wird nicht benutzt, da sich nach PÄSSLER hier in 20% der Fälle eine längsovale Öffnung befindet. Gegen die Wahl des Manubriums ist einzuwenden, daß nach dem gleichen Autor im höheren Alter hier manchmal Fettmark angetroffen wird. SCHULTEN bemängelt das Arbeiten nahe am Gesicht des Kranken, das bei stark gewölbtem Thorax gelegentlich technisch schwierig sein könne. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß man zweckmäßig das Corpus in seinen oberen bzw. mittleren Partien entsprechend einem Zwischenrippenraum bevorzugen soll.

Die Dicke der Lamina externa schwankt nach ARIEFF und SEGERDAHL zwischen 0,5 und 1 mm. Die Tiefe der Markhöhle beträgt 5—15 mm (ARIEFF).

Die eigentliche Technik, wie sie ARINKIN und nahezu alle übrigen Autoren angeben, gestaltet sich wie folgt. Nach Joddesinfektion wird eine Lokalanästhesie der Haut, des Unterhautzellgewebes und des Periosts vorgenommen. SEGERDAHL weist darauf hin, daß eine im Zusammenhang mit der Punktion anzustellende Blutuntersuchung zur Vermeidung einer Adrenalinleukozytose vor der Lokalanästhesie ausgeführt werden muß. Da das Periost sehr schmerzempfindlich ist, pflegen wir an verschiedenen Stellen im Umkreise kleine subperiostale Novocaindepots zu setzen.

Nach 5—10 Minuten kann der eigentliche Eingriff ausgeführt werden. Da die Haut mit der groben Nadel manchmal recht schwer zu durchstechen ist, empfiehlt SEGERDAHL, den Hautstich mit der FRANKESchen Nadel vorzunehmen. Man setzt die Kanüle senkrecht auf und sticht bis zum knöchernen Widerstand ein. YOUNG und OSGOOD gehen schräg ein, um die Länge der von der Nadel zu passierenden Markstrecke zu vergrößern. Wir haben die Punktion mit sehr schräg gestellter Nadel vorzugsweise bei Kleinkindern und Säuglingen mit entsprechend seichterem Markhöhlung angewandt. MERVE empfiehlt eine Verschiebung der Haut beim Einstechen, um den Stichkanal an der Grenze zwischen Knochen und Unterhautzellgewebe zu unterbrechen.

Ist die Spitze der Kanüle auf dem Knochen angelangt, so durchbohrt man die Lamina externa unter drehenden Bewegungen. Bei der ARIEFFSchen Nadel ist die Arretierung vorher auf die mutmaßliche Tiefe eingestellt, so daß ein Durchbohren der hinteren Compacta nicht befürchtet zu werden braucht. Bei der Nadel von HENNING und KORTH fixiert man das Instrument mit der linken Hand, um ein zu plötzliches Vordringen in die Tiefe zu vermeiden. Die Perforation der Lamina externa macht sich häufig durch ein krachendes Geräusch



Abb. 1. Sternalpunktionsnadel nach HENNING und KORTH (hergestellt von Firma Karl Frenzel, Leipzig C 1, Windmühlenstr. 25).

bemerkbar. Gleichzeitig hat man das Gefühl des „Einbrechens“. In anderen Fällen, in denen der Knochen mächtiger ist, fehlt dieses Gefühl. Dann mag man sich danach richten, ob die Nadel im Knochen feststeht.

Glauht man die Markhöhle erreicht zu haben, so wird der Mandrin entfernt und eine Rekordspritze angesetzt. Man wählt keine zu kleine Spritze wegen der notwendigen Aspirationskraft. Zweckmäßig sind 10—20 ccm-Spritzen. Dann sucht man durch kräftiges Anziehen des Kolbens Markinhalt zu aspirieren. Die Druckänderung in der Knochenhöhle verursacht dem Patienten einen Schmerz, der entsprechend der individuellen Empfindlichkeit verschieden stark angegeben wird. Allgemein wird empfohlen, sich mit möglichst geringer Menge von Punktat zu begnügen, weil dadurch die Blutbeimengung geringer wird. Die Angaben ARINKINS, bis zu 10 ccm Mark zu entnehmen, dürften wenig Nachahmer gefunden haben. Die meisten Untersucher aspirieren Mengen bis zu 1 ccm. Von dem Punktat werden sofort Ausstriche nach Art der Blutpräparate angefertigt. Man muß sich dabei sehr beeilen, da das Punktat gewöhnlich auffallend schnell gerinnt. Offenbar beruht diese schnelle Gerinnbarkeit des Markpunktates auf seinem hohen Fibrinogengehalt, der etwa das Dreifache des Wertes im Blute beträgt, wie KEILHACK nachweisen konnte. Aus diesem Grunde setzen YOUNG und OSGOOD dem Punktat Kaliumoxalat zu.

Eine im Prinzip den ARINKINSchen Angaben entsprechende Methode beschreibt ERF zur Knochenmarkspunktion bei kleineren Laboratoriumstieren, z. B. Ratten, Kaninchen, Hunden. Er geht dabei zunächst mit einem Nagel in den Markraum ein und schiebt dann erst sekundär in den Kanal nach Entfernung des Nagels eine Lumbalkanüle ein. Für einfacher halten wir die oben beschriebene Nadel von HENNING und KORTH, die auch in diesem Falle brauchbar ist und ein einheitiges Vorgehen erlaubt.

Gelegentlich ergeben sich bei Anwendung der ARINKINSchen Methode Fehlschläge. YOUNG und OSGOOD berichten über 10% Mißerfolge. SCHULTEN gibt an, in mindestens $\frac{2}{3}$ der Fälle Punktat zu erhalten. Will man sicher in jedem Falle Mark erhalten, so bedient man sich der „diagnostischen Sternalspülung“ nach HENNING und KORTH.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß man mit einer Spülflüssigkeit, die gleichzeitig gerinnungshemmend wirkt, Zellmaterial aus dem Verband löst und nun leichter aspirieren kann. Die von HENNING und KORTH benutzte Nadel wurde bereits beschrieben. Nach Anästhesierung der Haut und des Periosts in der geschilderten Weise wird die Kanüle auf eine mit $\frac{1}{2}$ —1 ccm Spülflüssigkeit gefüllte Rekordspritze aufgesetzt. Als Spülflüssigkeit verwenden wir gewöhnlich eine isotonische (3,8%) sterile Natriumzitratlösung. Man kann auch Heparinplasma benutzen. Nun sticht man entsprechend der ARINKINSchen Technik ein. Glauht man die Markhöhle erreicht zu haben, so schreitet man zur Spülung, indem man den Spritzenstempel nach abwärts bewegt. Liegt die seitliche Öffnung der Kanüle in der Markhöhle, so läßt sich der Stempel leicht bewegen, eine Tatsache, die gleichzeitig eine Kontrolle für die richtige Lage der Nadel darstellt. Der Patient spürt die Druckänderung im Markraum als Schmerz. Unmittelbar darauf wird aspiriert. Die Spritze füllt sich mit einem Gemisch aus Markbröckchen, Blut und Spülflüssigkeit. Man kann nach Entfernung der Nadel von dem gewonnenen Punktat in Ruhe Ausstriche anfertigen, ohne eine Gerinnung befürchten zu müssen.

Aus dieser Schilderung gehen die Vorzüge der Sternalspülung gegenüber der einfachen Punktion hervor. Unsere Kanüle ist weniger kompliziert, da sie ohne Mandrin arbeitet. Die Zeit, die zum Wechseln des Mandrins und zum Aufsetzen der Spritze gebraucht wird, fällt weg. Die Hohnadel durchdringt den **Knochen** leichter als der Mandrin. Die Leichtigkeit, mit der die Spülflüssigkeit eingespritzt wird, gibt dem Untersucher Sicherheit über die richtige Lage des Instruments. Die Spülung ist wirksamer im Löslösen von Zellmaterial als die Aspiration allein. Eine Gerinnung des Punktates braucht nicht befürchtet zu werden. Das Ausstreichen des Punktates ist infolge der Beimengung von Spülflüssigkeit leichter als bei der ARINKINSCHEN Methode, die, wenn man nur sehr wenig Material aspiriert, häufig einen schwer ausstreichbaren Zellbrei liefert, was schon NORDENSON hervorhebt. Will man auch histologische Präparate zur Beurteilung der Struktur herstellen, so ist dazu die Sternalspülung geeigneter, weil größere und zahlreichere Bröckchen gewonnen werden können. Unsere Methode ist daher nicht, wie KLIMA und ROSEGGER vermuten, „komplizierter und eingreifender“, sondern einfacher und schneller durchführbar, d. h. also schonender. Neuerdings hat KLIMA übrigens, nachdem er unsere Methode offenbar geprüft hat, die Sternalspülung für die Fälle empfohlen, bei denen die einfache Punktion erfolglos bleibt. Wir haben in der letzten Zeit einen Vergleich zwischen der ARINKINSCHEN Punktion und der Sternalspülung durchgeführt. Es ergab sich, daß in vielen Fällen die Punktion allein versagte, während bei gleicher Nadelstellung die Spülung sofort Markmaterial förderte. Wir befinden uns hier in Übereinstimmung mit SCHULTEN, der empfiehlt, stets eine mit Spülflüssigkeit gefüllte Spritze bereit zu halten und zu spülen, falls die einfache Aspiration mißlingt. Versager kommen bei unserer Methode praktisch nicht vor.

Einen ähnlichen Vergleich zwischen der SEYFARTHSCHEM Trepanationsmethode und der ARINKINSCHEN Punktionstechnik haben DAMESHEK, HENSTELL und VALENTINE angestellt. Bei einem Versagen der Punktion, die, wie eben ausgeführt, bei unserer Methode eine außerordentliche Seltenheit ist, wird eine Trepanation empfohlen, die mit größerer Sicherheit Markgewebe zutage fördert. Besonders bei einer festen Konsistenz des **Knochenmarkes**, z. B. bei Lymphosarkom, Tumormetastasen und Morbus Gaucher wird die Trepanation als Methode der Wahl angesehen. Wir selbst haben allerdings niemals das Bedürfnis empfunden, die Punktion durch die Trepanation zu ersetzen.

EMILE-WEIL, ISCH-WALL und PERLÈS wollen die Aspiration des **Knochenmarkes** mit der Punktion verschiedener Organe kombinieren. Angeblich soll die Kombination der Punktion von **Knochenmark**, Milz, Leber und Lymphdrüsen die isolierte Untersuchung häufig übertreffen.

Die Verarbeitung der Punktionsflüssigkeit erfolgt nach verschiedenen Methoden. Man beginnt mit der *makroskopischen Betrachtung*. Die Konsistenz läßt Schlüsse auf den Zellreichtum zu. Zahl und Größe der Markbröckchen lassen sich am besten beurteilen, wenn man das Punktat in einer undurchsichtigen Schale — wir verwenden paraffinierte Blockschälchen — hin- und herbewegt. Der Fettgehalt verrät sich an der Größe und Menge der Fetttropfen, die auf dem Spiegel der Flüssigkeit schwimmen. Enthält das Punktat viele farblose Blutkörperchen, so zeigt sich das an einer graustichigen Färbung ähnlich dem Leukämieblut. Die Markbröckchen sind in Normalfällen graugeblich, bei der unbehandelten Perniciosa rot, bei Fettmark gelb. Ihr Fettgehalt

verändert außerdem das spezifische Gewicht, so daß fettreiche Bröckchen in der Spülflüssigkeit nach oben steigen, fettarme dagegen zu Boden sinken. In Normalfällen wird im allgemeinen weniger Material gewonnen als bei hyperplastischem Mark, bei der Perniciosa und bei Leukämien.

An die makroskopische Prüfung schließt sich nach der bei uns üblichen Technik die *Zählung der kernhaltigen Zellen* in der Zählkammer an. Da sich bei größerem Reichtum an Bröckchen die Zählpipette immer wieder durch kleine Gewebepartikelchen verstopft, ist es notwendig, während des Aspirierens mit der Pipettenspitze sehr schnelle Bewegungen am Schälchengrunde auszuführen, um eine einwandfreie Füllung zu erhalten. Schon a priori muß man sich klar darüber sein, daß den ermittelten Zahlen nur ein bedingter Wert zukommt. Das Punktat besteht aus wechselnden Mengen von einzelnen Markzellen, Markbröckchen, Blut und Spülflüssigkeit. Eine Möglichkeit, die einzelnen Faktoren in ein festes Verhältnis zueinander zu bringen, existiert nicht. Infolgedessen weisen die Zellzahlen eine vielfach höhere Schwankungsbreite auf als die des Blutes. SEGERDAHL hat die Zellzahlen des normalen Sternalpunktates an einer großen Anzahl von Fällen bestimmt und die Streuung errechnet. Wir stimmen mit dieser Autorin darin überein, daß höhere Werte als 250 000 pro Kubikmillimeter in Normalfällen nicht vorkommen. Die niedrigsten Zahlen liegen etwa bei 30 000 pro Kubikmillimeter. ROHR verzichtet auf die Zellzählung und empfiehlt die qualitative Beurteilung des Punktates im Ausstrich und im Schnitt. Einen gewissen Wert möchten wir der Zellzählung doch zubilligen im Hinblick auf die abnorm hohen Werte, die sie bei gewissen pathologischen Fällen liefert.

Auch GREIF hält in einer neuen Arbeit an einer Bestimmung der absoluten Zellzahlen im Markpunktat fest. Er weist auf gewisse Vorsichtsmaßregeln, wie Aspiration einer möglichst geringen Markmenge ohne Blutbeimischung und Aufsaugen von Blutbeimengung durch Fließpapier hin, bei deren Einhaltung stets Zahlen zwischen 45 000 und 150 000 bei Normalen festzustellen sind.

Die wesentlichste Verarbeitungsmethode besteht in der Herstellung von Ausstrichpräparaten, entsprechend den üblichen Blutausstrichpräparaten. Die besten Resultate erhalten wir, wenn die Färbung erst nach 24stündigem Lufttrocknen vorgenommen wird. Als souveräne Färbemethode ist die MAY-GRÜN-WALD-GIEMSA-Färbung allgemein anerkannt. ROHR färbt dabei mit der GIEMSA-Lösung 20 Minuten statt 10 Minuten. NORDENSON färbt mit einer GIEMSA-Lösung, die 18 Tropfen auf 10 ccm destillierten Wassers enthält, 30 Minuten nach vorhergehender Fixierung der lufttrockenen Präparate mit Methylalkohol. Außer der panoptischen Färbung pflegen wir in jedem Falle eine Peroxydasefärbung vorzunehmen, eine Methode, die sich uns seit Jahren bewährt hat, da man auf diese Weise mit einem Blick das Verhältnis von Granulocyten zu den übrigen Zellen erfassen kann. Vitalfärbungen regelmäßig mit auszuführen, wie SCHULTEN vorschlägt, halten wir in der täglichen Praxis für überflüssig.

Dagegen scheint uns eine Technik der Supravitalfärbung, wie sie KLIMA angibt, empfehlenswert. KLIMA hält Objektträger bereit, auf die in erwärmtem Zustande mit einem Glasstäbchen eine dünne Schicht einer 0,5% igen alkoholischen Nilblausulfatlösung ausgestrichen worden ist, so daß wie beim Brillantkresylblau eine hauchdünne trockene Farbschicht am Glas haften bleibt. Ein Deckgläschen wird nun mit einem kleinen Punktattropfen versehen und auf den präparierten Objektträger gebracht. Der Tropfen verteilt sich gleichmäßig

zwischen Deckglas und Objektträger. Die Zellen färben sich ohne Anwendung einer feuchten Kammer in wenigen Minuten. Die Betrachtung der Vitalpräparate gestattet zunächst eine rasche Orientierung über den Zellgehalt, da die Kerne gefärbt werden. Auch der Fettgehalt des Markes läßt sich nach Zahl und Größe der Fetttropfchen abschätzen, die braunrot gefärbt erscheinen. Die vitalgranulierten Erythrocyten und Erythroblasten lassen sich in der üblichen Weise prozentual bestimmen. Gut erkennbar sind nach KLIMA auch fett- oder pigmentphagocytierende Reticulumzellen sowie die Thrombocyten, die intensiv blau gefärbt sind. Eine ähnliche Supravitaltechnik, die SABIN angegeben hat, wenden RHOADS und MILLER an.

Man muß sich darüber klar sein, daß die Durchsicht eines derartigen Ausstrichpräparates zwar eine ausgezeichnete Differenzierung der einzelnen Zellen nach hämatologischen Gesichtspunkten zuläßt, daß aber Anhaltspunkte für die Struktur des Markes daraus nur sehr bedingt zu gewinnen sind. Als Ergänzungsmethode ist daher in wichtigeren Fällen die Einbettung und histologische Schnittuntersuchung nicht zu umgehen. AMPRINO und PENATI betten das gesamte Punktionsmaterial nach erfolgter Gerinnung in Zelloidin ein und verarbeiten es dann histologisch.

ROHR gibt für die Herstellung von Paraffinschnittpräparaten folgende Vorschriften an:

Fixation des Punktates in Formolsublimat (gesättigtes Sublimat 400,0, 40% Formalin 100,0, Eisessig 20,0) 1—2 Stunden.

Wässern am laufenden Brunnenwasser 1—2 Stunden. Alkohol: 70% 12—24 Stunden oder länger, 96% I etwa 12 Stunden (über Tag), 96% II etwa 12 Stunden (über Nacht), abs. I 2—3 Stunden, abs. II 2—3 Stunden. Chloroform $\frac{1}{2}$ —1 Stunde.

Ist das Punktat blutig, so kommt an Stelle von Alkohol 96% I und II: Carnoy, eine Lösung von 6 Teilen Alkohol abs., 3 Teilen Chloroform, 1 Teil Eisessig 1—2 Stunden.

Im Paraffinschrank bei 60°. Paraffin weich (46—48°) etwa 2—3 Stunden, hart (56°) etwa 2—3 Stunden. Abkühlen in kaltem Wasser und aufblocken.

Es werden Schnitte von 2—3 μ Dicke geschnitten, auf Objektträger aufgezogen und zur Entparaffinierung 1—2 Stunden in den Paraffinschrank (60°) gelegt.

Die an der Luft abgekühlten Schnitte kommen zur vollständigen Entparaffinierung zuerst 10 Minuten in Xylol und dann absteigend: Xylol-Alkohol aa. Alkohol abs. I, abs. II, 96% I, 96% II, 70%.

Kurz abspülen mit Wasser und zur Vermeidung von Sublimatniederschlägen in Lugol-lösung jodieren (10 Minuten); Wässern 15 Minuten bis 2—3 Stunden.

Die Schnittpräparate färben wir wie üblich mit Hämatoxylin-Eosin und nach ROMANOWSKY.

An unserer Klinik wenden wir ein Einbettungsverfahren an, das von unserer langjährigen technischen Assistentin, Fräulein SUSANNE LUX, Leipzig, ausgearbeitet worden ist. Zunächst werden die Markbröckel in 5%igem Formalin über Nacht fixiert. Die in Formaldehyd aufgeschwemmten Knochenmarkspartikelchen werden in einem größeren Trichter abfiltriert und mehrere Stunden mit Leitungswasser ausgewaschen. Das feuchte Filter wird in eine Schale gelegt, die Markbröckchen werden mit 75%igem Alkohol übergossen und, falls nötig, vorsichtig mit einem Pinsel vom Papier entfernt und 24 Stunden im Alkohol aufbewahrt. Danach wird der überstehende Alkohol abgegossen. Man bringt die Marksubstanz mit wenig 95%igem Alkohol in ein kurzes Zentrifugenglas mit etwa 25 ccm Inhalt und läßt sie eine Nacht in 95%igem und eine weitere Nacht in absolutem Alkohol stehen. Dann spült man das Knochenmark mit Xylol in eine kleine Porzellanschale über, wechselt das Xylol mehrfach und läßt es etwa

$\frac{1}{2}$ —1 Stunde einwirken. Nach Abgießen erfolgt die Einbettung erst in weichem, dann in hartem Paraffin für die Dauer von etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden. Im Anschluß daran kommt das Markgewebe auf ein mit Eiweiß-Glycerin bestrichenes angewärmtes Uhrschildchen, das so lange im Paraffinofen bleibt, bis das Mark sich am Boden abgesetzt hat. Das Bröckchen wird mit einer angewärmten Pinzette auf ein kleines Viereck von etwa $1—1\frac{1}{2}$ cm Durchmesser zusammengeschoben und ausgebettet. Schließlich werden Schnitte von etwa $3\ \mu$ Dicke angefertigt, die man mit Hämatoxilin-Eosin oder besser folgendermaßen nach GIEMSA färbt.

Nach Übergießen der entparaffinierten Schnitte mit Aqua dest. wird die Färbung mit einer verdünnten GIEMSA-Lösung (etwa 1 Tropfen auf $1\frac{1}{2}$ ccm Aqua dest.) 1—2 Stunden vorgenommen. Die Schnitte werden kurz mit destilliertem Wasser abgespült und für einige Sekunden in absoluten Alkohol verbracht, dem einige Tropfen einer 2%igen Essigsäure zugesetzt sind. Auf weitere Auswaschungen mit absolutem Alkohol folgt endlich die Einbettung in Kanadabalsam.

Die Einbettungsmethode schafft eine hervorragende Ergänzung zum Ausstrichpräparat. Dieses läßt die Zellindividuen erkennen, das Schnittpräparat liefert die Struktur und den verlässlichsten Anhaltspunkt für den Zellreichtum. Als laufende Methode ist die langwierige Paraffineinbettung zu umständlich. Wir wenden sie daher nur in besonderen Fällen an. Die praktische Knochenmarksdiagnostik muß sich ohne Einbettung behelfen.

Nach welchen Richtlinien soll die Beurteilung eines Markausstriches erfolgen? Der hämatologisch geschulte Kliniker wird von vornherein versuchen, den Knochenmarksausstrich nach den ihm bekannten hämatologischen Gesichtspunkten zu differenzieren. Tatsächlich haben die bisherigen Autoren fast alle derartige Differenzierungen durchgeführt. Dabei sind allerdings verschiedene Wege eingeschlagen worden. ARINKIN, HOLMES und BROUN, KLIMA, NORDENSON, SEGERDAHL, wir selbst u. a. zählen alle kernhaltigen Elemente in ihrem prozentualen Verhältnis auf. Wir stellen außerdem an den Kopf einer jeden Auszählung das Verhältnis der oxydasepositiven zu den oxydasenegativen Zellen. TEMPKA und BRAUN nehmen von der Auszählung die Normblasten aus und bringen diese in Beziehung zur Zahl der Erythrocyten im Knochenmark. ESCUDERO und VARELA berechnen die Prozentwerte sämtlicher Zellen mit Ausnahme der im Blut auftretenden Elemente. NORDENSON bezieht alle anderen Zellen auf Granulocytenvorstufen.

WEINER und KAZNELSON sowie SCHILLING und BENZLER berechnen die Erythroblasten auf sämtliche andere Knochenmarkselemente. Eine noch andere Methodik üben ROHR und nach ihm MARKOFF, STODTMEISTER u. a. aus. ROHR bezieht sämtliche Zellgruppen prozentual auf 100 bzw. 1000 Granulocyten. Er hat unter diesen Gesichtspunkten ein Schema entworfen, nach dem sämtliche Knochenmarksausstriche ausgezählt werden sollen.

REICH gibt eine besondere Methode der Gewinnung des Punktates an, die eine quantitative Beurteilung besser als sonst ermöglichen soll. Er entnimmt 10 ccm blutiger Flüssigkeit aus dem Sternum, zentrifugiert, hebt die überstehende weiße Zellschicht ab und zentrifugiert nochmals. Dann wird ein Ausstrich angefertigt und die Zellzählung vorgenommen. Bei dieser Methode findet REICH im normalen Zellbild: 2% Proerythroblasten, 23% Normoblasten, 2% Myeloblasten, 20% Promyelocyten und Myelocyten, 5% Metamyelocyten,

10% Stabkernige, 25% Segmentkernige, 1% Eosinophile, 10% Lymphocyten, 1% Monocyten und 1% Plasmazellen. Kritisch ist vor allem zu dieser Punktionsmethode zu bemerken, daß bei Entnahmen so großer Punktatmengen in erster Linie Blut aspiriert wird, so daß die Knochenmarkszellen gegenüber den aus der Peripherie stammenden Elementen stark zurücktreten. Außerdem muß ein Eingriff wie das 2malige Zentrifugieren einen nicht unwesentlichen Einfluß auf das Auszählungsergebnis ausüben.

SCHULTEN hat gegen die systematische Auszählung der Knochenmarkspräparate als laufende Methode schwerwiegende Bedenken geäußert. Er macht geltend, daß zum Differenzieren eines Markausstriches ein erhebliches Maß an Zeit, und zwar nicht die Zeit einer angehenden Hilfskraft, sondern die eines besonders auf diesem Gebiet erfahrenen Arztes oder einer langjährigen hämatologisch geschulten technischen Assistentin erforderlich sei. Weiter hebt er hervor, daß bei dieser Sachlage die Mehrzahl aller Universitätskliniken und Krankenhäuser, natürlich erst recht die praktischen Ärzte, von der intravitale Knochenmarksuntersuchung ausgeschlossen seien. Er empfiehlt daher für die allermeisten Fälle, daß ein besonders ausgebildeter Arzt ein Präparat etwa 15 Minuten genau durchmustert und seinen Eindruck möglichst ohne Kenntnis des klinischen Bildes festlegt. Man wird SCHULTEN recht geben, wenn man schon an die großen Unterschiede der normalen Zellzahlen verschiedener Untersucher denkt. Die Ursachen dafür liegen in der wechselnden Zusammensetzung des Punktates, in der ungleichmäßigen Verteilung der Zellen und in dem unterschiedlichen Aufbau des Markes an verschiedenen Stellen. Dazu kommt noch der subjektive Faktor, der bei den zahlreichen Reifungsstadien zu oft nicht übereinstimmenden Bezeichnungen führt, und die Tatsache, daß in jedem Markausstrich Zellen vorkommen, die nicht sicher einzuordnen sind. Die große Zahl der Zellklassen im Knochenmark — etwa 25 — bringt es mit sich, daß die Fehlerquellen bei den kleinen Zellklassen unverhältnismäßig groß ausfallen, so daß die Exaktheit, die einer Auszählung auf den ersten Blick anhaftet, nur scheinbar ist. Andererseits zeigen unsere eigenen Auszählungen an 10 normalen Fällen, daß recht gut übereinstimmende Resultate erhalten werden können, wenn ein Untersucher allein die Präparate durchmustert. Die in Tabelle 1 wiedergegebenen Zahlen beweisen die Brauchbarkeit der Zellzählung, die unserer Ansicht nach doch einen gewissen Wert besitzt.

Eine an Hand 10 weiterer Normalfälle unserer Sammlung von anderer Seite durchgeführte Auszählung ergab mit Ausnahme des Unterschiedes in der Auffassung der Stab- und Segmentkernigen recht gut damit übereinstimmende Werte. Zum Vergleich mit den eigenen, in Tabelle 1 aufgeführten Zahlen sei das Ergebnis hier kurz mitgeteilt. Es fanden sich bei den 10 normalen Fällen durchschnittlich 1,5% Proerythroblasten, 5,7% Makroblasten, 23,4% Normoblasten, 0,2% Myeloblasten, 5,4% Promyelocyten, 11,7% Myelocyten, 12,2% Metamyelocyten, 13,8% Stabkernige, 20,5% Segmentkernige, 4,3% Lymphocyten, 0,9% Plasmazellen und 0,4% Reticulumzellen. Auf Grund der 20 untersuchten Fälle erscheint bewiesen, daß das normale Knochenmark einen bestimmten Aufbau zeigt, der in seiner quantitativen Zusammensetzung aus den einzelnen Zellgruppen nur geringfügigen Schwankungen unterworfen ist.

Für wissenschaftliche Arbeiten wird eine genaue Differenzierung nicht zu umgehen sein. In diesen Fällen halten wir es für am einfachsten und geeignetsten,

Tabelle I.

Fall	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Schwankungs- breite	Mittel- wert
I. Proerythroblasten	1,4	1,4	1,2	1,4	0,8	2,8	3,0	1,6	0,8	3,6	0,8—3,6	1,8
Polychrom. Makroblasten	4,7	6,8	6,2	5,6	6,0	7,8	8,0	6,8	6,0	6,0	4,7—8,0	6,4
Orthochrom. Normoblasten	18,3	20,6	17,2	17,0	13,8	26,6	20,2	23,6	28,8	19,2	13,8—28,8	21,5
II. Myeloblasten	0,4	0,8	0,2	1,0	0,4	0,6	1,2	0,8	0,2	0,6	0,2—1,2	0,6
Neutrophile } Promyelozyten	3,0	3,0	2,0	2,0	2,6	1,8	2,6	1,4	1,4	2,6	1,4—3,0	2,2
Eosinophile }	0,6	0,2	0,2	—	0,6	—	—	0,2	—	0,4	0—0,6	0,2
Basophile } Myelozyten	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Neutrophile }	6,5	7,6	11,2	8,0	9,0	8,0	8,6	9,2	8,4	2,6	2,6—11,2	7,9
Eosinophile } Myelozyten	2,3	1,8	2,0	2,0	0,6	0,6	1,2	1,6	0,6	1,4	0,6—2,3	1,6
Basophile }	—	—	—	0,2	—	0,2	0,2	—	—	0,2	0—0,2	0,1
Neutrophile } Metamyelozyten	7,8	6,6	6,6	6,2	5,0	10,8	5,6	7,8	6,0	7,2	5,0—10,8	6,3
Eosinophile }	1,9	1,4	1,4	0,6	1,0	0,2	0,2	0,4	0,4	0,2	0,2—1,9	0,8
Basophile }	—	—	—	0,2	—	—	—	—	—	—	0—0,2	0,1
Neutrophile } stabkernige	18,4	34,8	36,8	47,8	34,8	30,2	31,8	30,8	32,7	44,4	18,4—47,8	34,3
Eosinophile } Leukozyten	2,8	1,8	1,4	0,4	2,8	0,4	1,8	1,4	1,7	1,4	0,4—2,8	1,5
Basophile }	—	—	—	0,2	—	0,2	0,4	—	—	—	0—0,4	0,1
Neutrophile } segmentkernige	18,9	5,0	3,6	2,0	10,4	5,2	11,0	9,2	10,0	7,0	2,0—11,0	8,2
Eosinophile } Leukozyten	1,9	0,2	0,4	0,4	0,6	0,6	0,8	0,2	1,0	0,4	0,2—1,9	0,7
Basophile }	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III. Lymphocyten	5,6	2,8	5,0	1,2	4,8	2,4	0,8	2,6	1,0	0,6	0,6—5,6	2,7
IV. Monozyten	0,4	1,0	0,6	0,8	1,4	0,2	1,0	0,8	0,4	0,2	0,2—1,4	0,7
V. Megakaryocyten	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	—	—	0,2	—	—	0—0,4	0,1
VI. Reticulumzellen	2,5	1,8	2,4	2,2	2,2	0,6	1,0	1,0	0,4	1,4	0,6—2,5	1,6
Plasmazellen	—	0,4	0,2	0,2	0,2	—	0,2	—	—	—	0—0,4	0,1
VII. Ferratazellen	1,0	0,4	0,2	0,2	0,6	—	0,2	—	—	—	0—1,0	0,3
VIII. Nicht einzuordnen	1,2	1,4	1,0	0,2	0,8	0,8	0,2	0,4	0,2	0,6	0,2—1,4	0,7

die Prozentwerte aller kernhaltigen Zellen anzugeben, wie wir das in den eben erwähnten Fällen getan haben. Für die tägliche Praxis üben wir bereits seit einigen Jahren die Methode der Beurteilung ohne Durchzählung aus, ähnlich wie sie SCHULTEN vorschlägt. Wir bestimmen zunächst im Peroxydasepräparat rein eindrucksmäßig das Verhältnis von Granulocyten zu allen übrigen kernhaltigen Zellen und durchmustern darauf das GIEMSA-Präparat. Hier beachten wir die Relation des granulocytären zum erythropoetischen System, die nach Auszählungen verschiedener Autoren und eigenen Befunden zwischen 3 : 1 und 7 : 1 schwankt. In allen Zellsystemen des Ausstriches ist besondere Aufmerksamkeit auf den prozentualen Altersaufbau zu richten.

Die Fehlergrenzen der Sternalpunktion, die in der Methode begründet liegen, wurden bereits erwähnt. Wiederholt ist der Einwand gemacht worden, daß man von dem Sternalpunktat keine Rückschlüsse auf den gesamten Markaufbau ziehen dürfe. Tatsächlich laufen jedoch die Knochenmarksreaktionen im allgemeinen gleichmäßig im ganzen Organsystem ab, so daß es bei den Blutkrankheiten gleichgültig ist, an welcher Stelle das Mark punktiert wird. Herdförmige Veränderungen können gelegentlich dem Nachweis entgehen. Wir werden jedoch später zeigen, daß auch lokalisierte Herde, wie Myelomnester, Tumormetastasen usw., durch die Punktion erfaßt werden können.

Auf die Bedeutung der intravitralen Knochenmarksuntersuchung hat bereits GHEDINI eindringlich hingewiesen. Nach der entscheidenden Tat ARINKINs hat sich die Methode schnell in hämatologisch interessierten Kreisen eingeführt. Die Ansicht fast aller Untersucher (NAEGELI, SCHILLING, SEGERDAHL, NORDENSON, ROHR, HENNING u. a.) geht dahin, daß die Sternalpunktion als diagnostische Methode nicht mehr entbehrt werden kann. Sie erleichtert bei vielen Blutkrankheiten das Verständnis des Falles oder ermöglicht gar allein mühelos die Diagnose. Die Leistungsfähigkeit der Methode soll im speziellen Teil bei den einzelnen Krankheitsbildern jeweils kritisch gewürdigt werden.

III. Morphologie des normalen Knochenmarkes.

1. Zellen des erythropoetischen Systems.

Die Zellen des erythropoetischen Systems sind mit Ausnahme der jüngsten Vorstufen aus der pathologischen Hämatologie bekannt. Man sieht alle Übergänge zwischen den Stammzellen der Entwicklungsreihe und den reifen oxyphilen Normoblasten, wenn man in dieser Schilderung die Morphologie des nicht kernhaltigen Erythrocyten außer acht läßt.

Als Stammzelle der roten Reihe wird der *Proerythroblast* (NAEGELI) angesehen. Es handelt sich um ziemlich große Elemente mit rundem Kern, der im Verhältnis zum Protoplasma groß ist. Die Kernstruktur ist sehr locker, reich an Oxychromatin und eigenartig verwaschen, netzförmig. In vielen Exemplaren findet man einen oder mehrere Nucleolen. Das netzige Gerüst weist perinucleolär eine Verdichtung auf. Die Nucleolen selbst sind nicht so scharf abgegrenzt wie bei den Myeloblasten und zeigen im allgemeinen nicht die den Myeloblasten eigentümliche leichte Blaufärbung. Das Protoplasma ist relativ schmal und intensiv tiefblau gefärbt, so daß der Kern — ein auffälliges Phänomen — heller erscheint als das Protoplasma. Die Grenze zwischen Kern und Protoplasma ist meistens verwaschen. Der Protoplasmarand ist selten kreisrund begrenzt.

Meistens findet man ihn gezackt bzw. ausgefranst. Irgendwelche Andeutungen von Granulation fehlen, ebenso ist eine beginnende Hämoglobinbildung nicht nachzuweisen.

Die Abgrenzung der Proerythroblasten (HELLYs *Erythrogonien*) von den Myeloblasten hat einigen Autoren Schwierigkeiten bereitet. NÄGELI weist vor allem auf die Verschiedenheit der Kernstruktur hin, worin ihm sein Schüler ROHR folgt. SEGERDAHL sieht offenbar keine Unterschiede zwischen den beiden Zelltypen, wenn sie schreibt, daß die Erythroblasten von Myeloblasten abstammen. Auch NORDENSON kennt keine sicheren Unterscheidungsmerkmale. TEMPKA und BRAUN weisen auf die Unterschiede hin, die wir bereits erwähnt haben, und die bei sorgfältigem Vergleichen sehr augenfällig sind. Die Methode ELLERMANNs, der die Mitosenspindelwinkel mißt, hat nur einen bedingten Wert, da sie allein auf die Mitosen selbst anwendbar ist. Nach ELLERMANN haben die Proerythroblasten einen spitzen, die Myeloblasten einen stumpfen Mitosenwinkel. Daß die Unterscheidung der beiden Zellarten trotz der geschilderten Merkmale doch unter Umständen recht schwierig sein kann, geht daraus hervor, daß kein Geringerer als NÄGELI noch 1931 schreibt, das Knochenmark der perniziösen Anämie sei ein Myeloblastenmark.

Auch die Abgrenzung der Proerythroblasten von den Promegaloblasten (FERRATA) der Perniciosa ist in diesem Zusammenhang zu ventilieren. Die Ähnlichkeit zwischen Proerythroblast und Promegaloblast ist zweifellos viel größer als die zwischen Proerythroblast und Myeloblast. Den sichersten Unterschied zwischen Proerythroblast und Promegaloblast sehen wir in der verschiedenen Größe, während Kernstruktur und Protoplasma sehr weitgehend übereinstimmen können. ROHR, der an den verschiedenen Genesen der beiden Typen festhält, gibt für die Erkennung der Proerythroblasten folgende Anhaltspunkte an: Die häufig ovaläre Zellform, das im Verhältnis zum Kern größere Protoplasma, das wolkig aufgeteilt sei, und ein feiner geknüpftes Chromatinnetz. Für Proerythroblasten und Promegaloblasten gilt als Erkennungszeichen zudem ihre Eigentümlichkeit, häufig in Gruppen zusammenzuliegen.

Die Proerythroblasten finden sich im normalen Markausstrich nur sehr spärlich. Im peripheren Blut kommen sie nicht vor. Aus dem seltenen Vorkommen schließen ROHR wie SCHULTEN, daß es sich um inaktive Zellen handelt, die die normale Erythropoese nicht unterhalten. Irgendein Beweis für diese Ansicht läßt sich unseres Erachtens bisher nicht erbringen.

Das nächste Entwicklungsstadium der roten Zellreihe stellen die *Makroblasten* (NÄGELI) dar. Sie sind deutlich kleiner als die Proerythroblasten. Das Verhältnis von Kern zu Protoplasma (Kern-Plasmarelation) verändert sich zugunsten des Plasmas. Die Struktur des Kernes wird dichter, Nucleolen sind nur noch in jüngeren Exemplaren nachweisbar. Die Farbe des Protoplasmas wird lichter. Auch polychromatische Exemplare, die die beginnende Hämoglobinbildung anzeigen, kommen bereits vor. Nicht selten stößt man auf Zellpaare, die nach erfolgter Teilung noch durch eine schmale Protoplasma-Brücke miteinander verbunden sind. Die Makroblasten sind morphologisch und tinktoriell so wohl definiert, daß eine Verwechslung mit den Zellen anderer Genese nicht in Betracht kommt.

Das letzte kernhaltige Stadium bilden die *Normoblasten*, deren Kennzeichen aus der Hämatologie als bekannt vorausgesetzt werden dürfen. Man findet

basophile polychromatische und orthochromatische Exemplare. Einer Teilung sind die reifen Normoblasten wohl nicht mehr fähig. Mitosen finden sich jedenfalls nur in den jüngeren Vorstufen. COTTI, BALLESTRIERI und VOLTA stellen den Reifungsindex der Erythrocyten fest. Darunter verstehen sie das Verhältnis der orthochromatischen und polychromatischen zu den basophilen Erythrocyten, das nach ihren Angaben um 3,5 schwankt.

PAOLAZZI und SPADACCINI haben die Erythrocyten im Knochenmark gezählt und dabei bald größere, bald kleinere Werte als im zirkulierenden Blut festgestellt.

A priori sollte man annehmen, daß die Zahl der *Reticulocyten* im Knochenmark höher sei als im strömenden Blute. Tatsächlich findet ROHR 15—20‰ im Knochenmark gegenüber 10—15‰ im Blut. Diese Angaben stimmen überein mit den Befunden von MERVE, POKROWSKI und TÖTTERMANN. Nach KLIMA schwanken die Reticulocytenwerte im Mark zwischen 3 und 20‰. PAOLAZZI und SPADACCINI geben an, daß die Reticulocytenzahl im Knochenmark meist höher als im zirkulierenden Blut sei und auch der mittlere Durchmesser der Vitalgranulierten im Knochenmark über dem der entsprechenden Zellen im Blute liege. Die von diesen Forschern aufgezeigten Unterschiede sind jedoch so geringfügig, daß es verständlich erscheint, wenn sie nicht von allen Autoren bestätigt werden (z. B. ARINKIN, TEMPKA und BRAUN).

SEGGELE untersuchte das Knochenmark auf seinen Gehalt an rotfluoreszierenden Erythrocyten, die in etwa der gleichen Menge wie im zirkulierenden Blut vorkommen. Die kernhaltigen Elemente des Markes zeigen nur ausnahmsweise eine Rotfluoreszenz.

Über die zahlenmäßige Beteiligung des erythropoetischen Apparates am Zellaufbau des Knochenmarks schwanken die bisherigen Angaben nicht unerheblich. Prozentzahlen von 12—50 werden mitgeteilt. So finden WEINER und KAZNELSON 25,6%, ARINKIN 6,5—18,6%, BARTA 30—33%, ESCUDERO und VARELA 27%, HOLMES und BROUN 12,1%, DAMESHEK 50%, NORDENSON 48%, SEGERDAHL 12%, YOUNG und OSGOOD 5,4—20,0%, ROHR 30,1%, PICENA 18,3%, KLIMA 26,5% und wir selbst 29,7%.

Ein Vergleich dieser Werte mit den Prozentzahlen der Granulocyten läßt sich jedoch nicht durchführen, weil bei letzteren auch die reiferen Elemente, die Kerne haben, mit erfaßt werden, während man den reifen Erythrocyten nicht ansehen kann, ob sie aus dem Knochenmark stammen oder als periphere Blutbeimengungen zu deuten sind.

PAOLAZZI und SPADACCINI beschreiben zwar, daß der Durchmesser der Erythrocyten im Knochenmark meist etwas kleiner als bei dem des Blutes, der mittlere Reticulocytendurchmesser im Mark dagegen meist höher als im Blut sei. Uns erscheinen diese Unterschiede jedoch zu gering, um mit Sicherheit sagen zu können, daß es sich um Knochenmarks- oder Blutelemente handle.

MERVE gibt als Verhältniszahl für die Relation Granulocyten zu Erythroblasten 300 : 50 = 6 : 1 an. Fast alle übrigen Autoren finden weniger granulierten Elemente.

Wie wir glauben, kann man nach grober Schätzung ein Verhältnis Granulocyten zu Erythroblasten etwa wie 2 : 1 annehmen. Erstaunlich wirkt dieses Verhältnis bei Betrachtung der Prozentzahlen im Blut, wo sich Granulocyten zu Erythrocyten verhalten wie etwa 1 : 1000. Wie diese enormen Unterschiede

im Aufbau zwischen Bildungsstätten und Peripherie zu deuten sind, steht dahin. Mögliche Erklärungen liegen in einer ungleich längeren Lebensdauer der Erythrocyten sowie in einem ubiquitären Bedarf und Verbrauch an reifen segmentkernigen Leukocyten.

2. Zellen des leukopoetischen Systems.

Die jüngsten Zellen des Granulocytensystems, die *Myeloblasten* des Knochenmarks, können in ihrer Morphologie als bekannt vorausgesetzt werden. Sie unterscheiden sich von den Proerythroblasten vor allem durch ihre gut erkennbaren, wie ausgestanzt wirkenden lichtblauen Nucleolen, die gewöhnlich in der Mehrzahl vorhanden sind. Die Oxydasereaktion kann zur Unterscheidung nicht herangezogen werden, da sicher ein beträchtlicher Teil der Myeloblasten noch keine Fermente enthält, was, wie neuerdings mit guten Gründen behauptet wird (HIRSCHFELD, ERICH, SEGERDAHL), mit dem Mangel an Granula zusammenhängt. Myeloblasten finden sich im normalen Knochenmark relativ spärlich. Die Angaben schwanken zwischen 1 und 7%. WEINER und KAZNELSON finden 4,6%, ARINKIN 1—2,4%, BARTA 2—3%, ESCUDERO und VARELA 5,5%, TEMPKA und BRAUN 4,7—7,0%, HOLMES und BROUN 2,4%, NORDENSON 0,25—5,5%, SEGERDAHL 1,3%, YOUNG und OSGOOD 0—1,2%, ROHR 1,3%, PICENA 3,5%, KLIMA 1,0%, wir selbst 0,6%. Die angeführten Zahlen zeigen eine gute Übereinstimmung der verschiedenen Literaturangaben, so daß über den geringen Anteil der Myeloblasten kein Zweifel besteht. ROHR wie SCHULTEN vertreten die Ansicht, daß es sich dabei um ruhende Stammzellen handele. Eine Erklärung für diese Ansicht wird nicht gegeben, sichere Beweise dafür liegen noch nicht vor. Nach unserer Meinung darf man aus dem spärlichen Vorkommen allein nicht auf eine fehlende Aktivität schließen. Schwer vereinbar mit der Auffassung des Myeloblasten als „Schlummerzelle“ scheinen uns jedenfalls die Zeichen der Jugend, die morphologisch diesen Elementen unverkennbar anhaften. Ebensogut könnte man auch die Promyelocten als ruhende Zellen bezeichnen, da sie ebenfalls nur in geringen Mengen anzutreffen sind.

Eine Verwechslung der *Promyelocten* mit anderen Zellarten erscheint kaum möglich, da der Zelltypus morphologisch genügend umrissen ist. Charakteristisch ist neben den Merkmalen des Myeloblasten, mit dem der Promyeloct Kernform, Kernstruktur und Protoplasmafärbung gemeinsam hat, die beginnende feine Azurgranulation und die positive Oxydasereaktion. Man findet stets einige Mitosen, die an der charakteristischen Granulierung leicht zu erkennen sind. Wie die Myeloblasten finden sich auch die Promyelocten in sehr geringer Menge, die angegebenen Werte schwanken zwischen 1 und 9,5%. WEINER und KAZNELSON zählten 5%, ARINKIN 2,8%, BARTA 6,0—8,0%, ESCUDERO und VARELA 9,2%, TEMPKA und BRAUN 4,3—7,5%, NORDENSON 1,3—8,3%, SEGERDAHL 1,4%, YOUNG und OSGOOD 0—7,8%, ROHR 9,5%, PICENA 3,6%, KLIMA 3,0%, wir 2,4%.

In der Schilderung der *Myelocten* beschränken wir uns, darauf hinzuweisen, daß sie kleiner als die Promyelocten sind, ihr Kern dichter geworden ist, Kernkörperchen fehlen und das oxyphile Protoplasma gleichmäßig mit neutrophilen Granula übersät ist. Stets finden sich auch vereinzelte eosinophile und noch weniger basophile Myelocten. Die Oxydasereaktion fällt regelmäßig positiv aus. Der Anteil der Myelocten am cytologischen Aufbau des Knochen-

marks ist wesentlich größer als der der jüngeren myeloblastischen Zellen, er schwankt etwa zwischen 3 und 47%. Nach WEINER und KAZNELSON finden sich 20,6%, ARINKIN 4,8—9,6%, BARTA 40—42%, ESCUDERO und VARELA 21,6%, TEMPKA und BRAUN 14,3—16,3%, HOLMES und BROUN 7,0%, DAMESHEK 15—25,0%, SCHILLING und BENZLER 35—47%, NORDENSON 4,3—24,8%, SEGERDAHL 17,4%, YOUNG und OSGOOD 0—3%, ROHR 6,6%, PICENA 9%, KLIMA 15% und nach uns 9,6% Myelocyten. Diese Angaben zeigen größere Unterschiede als die über die jüngsten myeloischen Elemente. Vielleicht ist der Grund dafür vor allem in der nicht überall einheitlichen und genau präzisierten Abtrennung der einzelnen Altersstufen zu suchen.

Mitosen werden in Myelocyten nicht selten gefunden, man erkennt sie ohne weiteres an dem oxyphilen granulierten Protoplasma der Zellen, wobei es allerdings unsicher bleibt, ob derartige Zellteilungen nicht späteren Stadien, etwa denen der Metamyelocyten, entsprechen. Sicher zu identifizieren im Bereich der verschiedenen Granulocytenaltersstufen ist nur die promyelocytäre Mitose.

Auf die bekannte Morphologie der *Metamyelocyten* einzugehen, erübrigt sich. Sie kommen etwa in gleicher Menge zwischen 4 und 56% wie die Myelocyten im Knochenmark vor. Nach WEINER und KAZNELSON betragen die Werte 15,7%, ARINKIN 1,7—4,4%, BARTA 20—22%, ESCUDERO und VARELA 28,1%, TEMPKA und BRAUN 14,7—20,3%, HOLMES und BROUN 6,7%, DAMESHEK 10—20%, SCHILLING und BENZLER 34—56%, NORDENSON 12,5—42%, SEGERDAHL 15,7%, YOUNG und OSGOOD 1,8—11,8%, ROHR 8%, PICENA 23,5%, KLIMA 14,5% und nach unseren Zählungen 7,2%.

Die älteren Stufen der myeloischen Zellreihe treten in größerer Zahl, etwa 6—41%, auf. So weisen WEINER und KAZNELSON 6,3%, BARTA 6—8%, TEMPKA und BRAUN 17,6—23,2%, HOLMES und BROUN 14%, NORDENSON 2,3—10,8%, SEGERDAHL 10%, YOUNG und OSGOOD 15,8—33,0%, ROHR 41%, KLIMA 11,4% und wir selbst 35,9% *Stabkernige* nach.

Ähnlich sind die Werte für die *segmentierten* ausgereiften Zellen, die sich zwischen 2—60% bewegen. WEINER und KAZNELSON zählen 25,2%, ARINKIN 41,7—59,7%, BARTA 8—10%, TEMPKA und BRAUN 16,8—22,9%, HOLMES und BROUN 18,7%, DAMESHEK 2—5%, SCHILLING und BENZLER 8,1—26,6%, NORDENSON 14,5—43,2%, SEGERDAHL 22,7%, YOUNG und OSGOOD 7,4—26,4%, ROHR 21,1%, PICENA 25,9%, KLIMA 18,7% und wir selbst 8,9%.

COTTI, BALIESTRIERI und VOLTA bestimmen den sog. Reifungsindex der Leukocyten, das ist das Verhältnis der Granulocyten zu den Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten. Dieser Index soll normalerweise etwa 0,8 bis 1,0 betragen.

3. Zellen des lymphatischen Systems.

In jedem Knochenmarksausstrich sind *Lymphocyten* zu finden, die sich von den Elementen des strömenden Blutes im allgemeinen nicht unterscheiden. Etwa von der Größe der Erythrocyten, haben sie einen relativ großen runden Kern mit typischem, dichtem Chromatingerüst und ein schmales deutlich basophiles Protoplasma, das nicht selten Azurgranulation aufweist. SCHULTEN gibt an, diese Granulierung in den Zellen des Knochenmarksausstriches etwas plumper gefunden zu haben als in den entsprechenden Elementen des Blutes. Wir stimmen ROHR

wie SCHULTEN darin zu, daß die Abtrennung dieser Zellen von manchen lymphocytären Reticulumzellen schwer fallen kann. In pathologischen Fällen kann die Abgrenzung von Mikromyeloblasten differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Die bisher gefundenen Mengen im Knochenmark schwanken außerordentlich. So finden WEINER und KAZNELSON 13,6%, ARINKIN 7,3—16,5%, TEMPKA und BRAUN 2,3—3,2%, HOLMES und BROUN 24,9%, NORDENSON 7,5—38,0%, SEGERDAHL 17%, YOUNG und OSGOOD 4,8—16%, PICENA 9,5%, KLIMA 7% und wir selbst 2,7%.

Zweifellos stammen die Lymphocyten der Knochenmarksausstriche zum Teil aus dem peripheren Blut. Daß die Blutlymphocyten jedoch nur ein geringes Kontingent unter der Lymphocytenmenge des Markes stellen, geht schon daraus hervor, daß die Zahl der Lymphocyten im Sternalpunktat nicht selten um ein Vielfaches über der des strömenden Blutes liegt. Findet man z. B. bei einer Gesamtzellzahl von 100000 kernhaltigen Elementen im Punktat 10% lymphatische Elemente, so beträgt deren absolute Zahl 10000 gegenüber 1500 bis 2000 im strömenden Blute. Schon SEGERDAHL hat auf den höheren Lymphocytengehalt des Knochenmarkes hingewiesen. Hieraus folgt, daß die überwiegende Menge der Marklymphocyten aus einer anderen Quelle stammen muß. Ohne Zweifel gehören sie zu dem lymphatischen Apparat, der im Knochenmark stets in Form von Lymphknötchen vorhanden ist und von pathologischer Seite wiederholt nachgewiesen werden konnte (ASKANAZY, FISCHER, HELIGER u. a.).

4. Monocyten.

Typische *Monocyten* finden sich im allgemeinen in Knochenmarksausstrichen nur spärlich. Die schwankenden Werte der verschiedenen Autoren mögen sich zum Teil daraus erklären, daß die Abgrenzung der Monocyten von manchen Zellen des myeloepoetischen Systems, z. B. von den gelapptkernigen Promyelocyten mit beginnender zarter Azurgranulierung, außerordentlich schwierig sein kann. Achtet man jedoch auf die eigenartige wabige Kernstruktur und auf das graublau, gleichmäßig mit feinsten Granula bestäubte Protoplasma, so wird sich, einwandfreie Stellen im Präparat vorausgesetzt, eine Unterscheidung praktisch immer durchführen lassen. Genetisch ist der Monocyt bekanntlich ein sehr umstrittenes Element. Für die Abkunft von den Myeloblasten (NAEGELI) lassen sich aus Knochenmarksausstrichen nach eigener Erfahrung keine Beweisgründe beibringen. SCHULTEN teilt unsere Ansicht, wenn er ausspricht, daß das Knochenmark nur wenige Monocyten enthalte und die Mehrzahl der hier gefundenen Zellen aus dem Blute stammt.

5. Zellen des thrombopoetischen Systems.

Die *Megakaryocyten* sind die eindrucksvollsten Zellelemente des Markausstriches. Sie fallen vor allem durch ihre Größe auf. Durchmesser von 40—70 μ sind keine Seltenheit. Daß sie im Ausstrich im Verhältnis zu den anderen Zellen viel größer erscheinen als im Schnitt, beruht offenbar darauf, daß sie durch die Prozedur des Ausstreichens mehr deformiert werden, d. h. sich breiter ausdehnen als die übrigen Zellen. Das Protoplasma der reifen Knochenmarkriesenzellen ist deutlich basophil und weist eine sehr dichte azurophile Granulation auf, die jedoch in vielen Zellen nicht gleichmäßig angeordnet ist. Es wechseln vielmehr dichter granuliert Stellen mit weniger dichten ab. Vakuolenbildungen

im Plasma sind nicht selten. Das Protoplasma zeigt gewöhnlich keine scharfe Begrenzung, eine Tatsache, die vielleicht durch eine besonders ausgeprägte Lädierbarkeit beim Ausstreichen zu erklären ist. Nach MARGOLIN und MARKOFF sind die Megakaryocyten die labilsten Elemente des Knochenmarkes. Schon $\frac{1}{2}$ Stunde post mortem findet man an ihnen eine starke Pyknose, Karyokinese und Plasmorrhaxis. WILLI hat auf Grund dieser Befunde die Entstehung der Thrombocyten durch Abschnürung pseudopodienartiger Protoplasmafortsätze erklärt (Abb. 2).

In sehr seltenen Fällen entdeckt man am Lebenden auch in der Peripherie wurstförmige Fortsätze, die zum Teil schon Einschnürungen besitzen, neben fertigen Thrombocyten, Zustandsbilder, die man wohl mit der Thrombogenese in Zusammenhang bringen darf. Man darf jedoch, wie SCHILLING sowie KLIMA betonen, nicht jede Anlagerung von Thrombocyten auch bei ganz unreifen Riesenzellen als Zeichen einer Thrombopoese werten, da offenbar die Plättchen die Neigung besitzen, sich sekundär anzulagern.

ROHR denkt im Gegensatz zu WILLI bei der Plättchenbildung an einen sehr kurzdauernden, explosionsartigen Zerfall des Megakaryocytenplasmas. Auch phagocytotische Einschlüsse im Riesenzellprotoplasma sind beschrieben worden (ROHR, SCHULTEN u. a.). KLIMA hält jedoch die sog. Phagocytose eher für eine Überlagerung, weil die eingeschlossenen Zellen keine Zeichen von Abbau zeigen. Der Kern des reifen Megakaryocyten weist eine außerordentliche Polymorphie auf, wobei jedoch plumpe Lappungen vorherrschen. Die Struktur ist bei reifen Zellen ziemlich dicht und grobbalkig. Nukleolen lassen sich in älteren Exemplaren nicht mehr nachweisen. Auffällig sind die scharfen Konturen des Kernes, die den Eindruck erwecken, als sei der Kern auch in ausgebreitetem Zustande dicker als die übrigen Zellkerne, eine Eigenschaft, die die Erkennung von Megakaryocytenfragmenten in strömendem Blute (z. B. bei Leukämien) sehr erleichtert.

Zweifellos lassen sich im Riesenzellsystem leicht jüngere Elemente von älteren abgrenzen. So zeigen jüngere Riesenzellen einen lockeren Kern mit

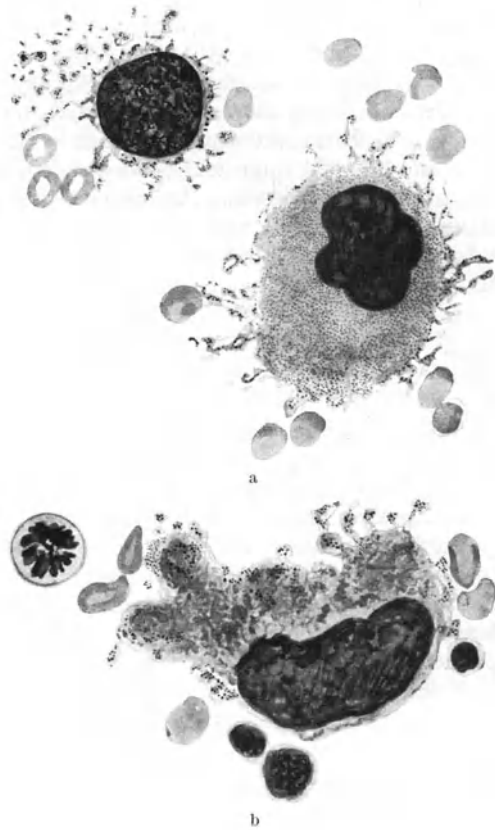


Abb. 2a und b. Riesenzellen mit Thrombocytenabschnürungen.

meist zahlreichen, deutlich erkennbaren, lichtblauen Nukleolen und einem hellblauen, nicht oder wenig granulierten Protoplasma.

Von verschiedener Seite ist eine Entwicklungsreihe von Megakaryocyten beschrieben worden. So unterscheidet BARTA Megakaryoblasten, die rund und wenig größer als Myeloblasten sind und sich durch ein schmales, ungranuliertes, basophiles Plasma und durch einen rundlichen, lockeren Kern gegenüber den Promegakaryocyten und Megakaryocyten auszeichnen. Die Promegakaryocyten sind größer als die Megakaryoblasten, das Protoplasma ist breiter, blaßblau und schon stellenweise granuliert. Der Kern zeigt bereits eine beginnende Lappung. An derselben Einteilung halten auch FREY und WILLI fest und sondern außerdem noch sog. Involutionsformen, d. h. pyknotische Kernreste ohne Protoplasma, ab. Wir möchten mit SCHULTEN in der Anerkennung dieser Entwicklungsreihe zur Vorsicht raten und unterscheiden, wie bereits mitgeteilt, nur jüngere Riesenzellen von älteren. Am bedenklichsten an der Entwicklungsreihe von BARTA wie von FREY und WILLI scheint uns die Annahme, daß die Riesenzellen mit zunehmendem Alter beträchtlich wachsen, während doch alle übrigen Knochenmarkszellen mit zunehmender Reifung kleiner werden.

Die Riesenzellen kommen in den meisten Ausstrichen in sehr geringen Mengen vor. Man findet sie nicht einmal bei Benutzung eines kleinen Trockenobjektives in jedem Gesichtsfeld. Allerdings ist ihre Verteilung ungleichmäßig, manchmal liegen mehrere Megakaryocyten nebeneinander, ähnlich wie man es auch in Knochenmarksschnitten findet. Ob diese Neigung zur Gruppenbildung durch Teilungsvorgänge zu erklären ist, kann bisher nicht entschieden werden. Mitosen in den Riesenzellen haben wir im Ausstrich noch nicht beobachten können, auch den meisten anderen Autoren scheinen sie unbekannt zu sein. Die Angaben der Literatur über die Prozentzahlen schwanken zwischen 0,03 und 6,1%.

Die Thrombocyten sollen nach DELLA MAGGIORE im Knochenmark in größerer Anzahl als im strömenden Blut vorkommen, ihre Menge beträgt nach Auszählungen fast das Doppelte. Außerdem liegt ihr mittlerer Durchmesser im Sternalpunktat deutlich über dem der in der Peripherie kreisenden Blutplättchen.

6. Zellen des reticuloendothelialen Apparates.

Mit der Morphologie der Zellen des Stützgewebes im Knochenmark hat sich die Forschung erst in den letzten Jahren beschäftigt, soweit es sich um Ausstrichpräparate handelt. In den Monographien von NORDENSON und SEGERDAHL werden die Reticulumzellen kaum berücksichtigt. Erst WILLI und ROHR sowie SKOUGE haben sich erfolgreich um die Identifizierung dieser Zellgruppe bemüht. ROHR weist mit Recht darauf hin, daß der Aufbau des Reticulums zum Verständnis des Knochenmarks und seiner Reaktionen von grundlegender Bedeutung ist. Die Schwierigkeiten, die sich a priori einer Differenzierung dieser Zellen entgegenstellen, hat SCHULTEN kritisch beleuchtet. Er weist darauf hin, daß bei der Erkennung von Zellen, die aus dem geweblichen Zusammenhang herausgelöst sind, der Schnittmethode gegenüber dem Ausstrich der Vorzug gebühre, da solche Zellen im Gegensatz zu den Blutbildungszellen durch Punktion und Ausstrich lädiert werden. Es erscheint daher SCHULTEN nicht möglich, die verschiedenen Elemente des Reticulums (Histiocyten, Endothelzellen, indifferente Mesenchymzellen) zu unterscheiden. Er schlägt vor, die Angehörigen der gesamten Zellgruppe als reticuloendotheliale Elemente zu bezeichnen.

Den umfassendsten Versuch, die verschiedenen Zellen des Reticulums voneinander abzugrenzen, verdanken wir ROHR. Er unterscheidet die phagocytierende Reticulumzelle, die lymphoide Reticulumzelle, die plasmacelluläre Reticulumzelle und die jugendliche Reticulumzelle. Außerdem beschreibt er Fett- und Endothelzellen.

Phagocytierende Reticulumzellen (Makrophagen) nennt ROHR Elemente mit meist kleinem, exzentrisch gelegenen, rundlichem Kern, der in jungen Individuen locker bläschenförmig, in älteren pyknotisch erscheint. Das reichliche Protoplasma ist unregelmäßig konfiguriert und hat verschwimmende Zellgrenzen. Es ist hellblau, oft durchsetzt von zahlreichen, bläulich-schwärzlichen Pigmentschollen oder von Fetttropfen, oft auch nur fein staubförmig azurophil granuliert, gelegentlich in Form von Azurstäbchen. Selten finden sich im Protoplasma Erythrocyten, Kerne von Erythroblasten oder andere Zellen.

Als *lymphoide* Reticulumzellen beschreibt derselbe Autor Elemente mit kreisrundem oder elliptischem, scharf begrenztem Kern mit auffallend lockerem Chromatingerüst und meist einem Nucleolus. Das leicht bläuliche Protoplasma zeigt unscharfe Begrenzung und oft pseudopodienartige Auswüchse. Häufig tritt diese Zellform in kleinen Verbänden ohne deutliche Zellgrenzen auf. Vom typischen Lymphocyten, mit dem große Ähnlichkeit besteht, unterscheidet sich die Zelle durch die meist unscharfe Zellbegrenzung und den fast immer kreisrunden lockeren Kern mit deutlichem Nucleolus. Indessen kann der Autor selbst im Schnittpräparat und nicht ganz einwandfreien Ausstrichen den Zelltypus vom Lymphocyten nicht immer abtrennen.

Als *plasmacelluläre* Reticulumzelle bezeichnet ROHR die allen Untersuchern geläufigen „Plasmazellen“ des Markausstriches. Er verläßt dabei die Theorie der lymphatischen Abstammung der Plasmazellen. Auch SABRAZÈS tritt für die reticulumcelluläre Natur der Plasmazellen des Knochenmarkes ein. KLIMA dagegen verfißt auf Grund eigener Befunde entschieden die Anschauung, daß die Plasmazellen eine vollkommen selbständige Zellform sind, die auch in ihren pathologischen Reaktionen von dem Reticulum unabhängig sind.

Bei der Schwierigkeit, auf Grund rein morphologischer Zustandsbilder Zellgenetik zu treiben, muß wohl die Frage, ob die Plasmazellen des Knochenmarks Abkömmlinge des Reticulums sind oder ob sie eine selbständige Zellform darstellen, vorläufig offen bleiben.

Die Plasmazellen des Ausstriches sind außerordentlich variabel in ihrer Größe und haben oft einen Durchmesser bis zu 20 μ (nach KLIMA bis zu 25 μ). Die Zellgrenzen sind teils scharf unregelmäßig gestaltet, das Protoplasma ist intensiv dunkelblau gefärbt, oft mit einem Stich in das Rötliche oder Violette, gewöhnlich gegen den Kern durch einen perinukleären Hof abgegrenzt und häufig von Vakuolen durchsetzt. Der Gesamtdurchmesser übertrifft den des Kernes um das 2—5fache. Der Kern liegt gewöhnlich exzentrisch, die Struktur zeigt bei älteren Elementen Radspeichenanordnung, der Durchmesser beträgt durchschnittlich 6 μ . Jüngere Formen sind durch größere lockere Kerne mit einer oder mehreren Nucleolen ausgezeichnet. Groß ist die Neigung zur Mehrkernigkeit. Nach unseren Erfahrungen finden sich allerdings mehrkernige Zellen, wie auch KLIMA hervorhebt, nur in pathologischen Fällen. In Verbänden ist die Plasmazelle oft polyedrisch begrenzt. Für die Verwandtschaft der Plasmazellen mit den oben geschilderten Reticulumzellen spricht nach ROHR, daß man beide Zelltypen

in gewissen Fällen, z. B. bei Agranulocytose, vermehrt finden kann. ROHR hat außerdem zahlreiche Übergangsformen zwischen den drei Zelltypen gesehen.

Die eben geschilderten Reticulumzellen werden von MARKOFF nach ihrem funktionellen Verhalten in 2 Gruppen eingeteilt, und zwar werden die phagocytierenden und lymphoidocytären Elemente zusammen dem plasmacellulären Typ gegenübergestellt. Die erste Gruppe ist charakterisiert durch die Fähigkeit, intravenös zugeführte Tuscheartikelchen zu phagocytieren, Hämosiderin aufzunehmen und Fett zu speichern. Diese Eigenschaften fehlen den plasmacellulären Reticulumzellen, die Beziehungen zur Bluteiweißkörperproduktion haben und in das Blut ausgeschwemmt werden können, während die oben erwähnten Zellen nur im Knochenmark zu finden sind. Röntgenbestrahlung bewirkt eine Vermehrung dieser ersten Gruppe, beeinflußt dagegen die Plasmazellen überhaupt nicht. Infolge dieses verschiedenen funktionellen Verhaltens lassen sich nach MARKOFF und entsprechend der Einteilung in die beiden Gruppen zwei Reaktionsformen auf Reize unterscheiden. Danach kann man auf Grund des Verhaltens im Knochenmarksreticulum, das einen Teil des gesamten reticuloendothelialen Systems darstellt, durch die Sternalpunktion die Reaktionsform dieses Systems beurteilen.

Die *jugendliche* Reticulumzelle hat einen größeren, meist kreisrunden Kern mit besonders lockerem Chromatinnetz. Sie liegt oft in kleineren, nicht festgefühten Verbänden zusammen. Gelegentlich findet man im Protoplasma eine feine staub- oder stäbchenförmige azurophile Granulation. ROHR identifiziert sie mit den sog. „Ferratazellen“.

Die Fettzellen erscheinen im gefärbten Ausstrich bei flüchtigem Zusehen zunächst nur als große runde Vakuolen. Manchmal sieht man aber am Rande platt gedrückte, intensiv gefärbte Kerne. Jüngere Fettzellen nehmen nach ROHR oft eine „lichte“ Farbe und bei Fettphagocytose eine wabige Struktur an. Ist das Fett geschwunden, so ähneln sie mehr und mehr den lymphoiden Reticulumelementen. Eingekeilt zwischen myeloischen Zellen nehmen sie dabei eine sternähnliche Form an („Astrocyten“).

Endothelzellen sind aus dem strömenden Blut bekannt, wo sie gelegentlich bei Endocarditis lenta in größeren Mengen beobachtet werden. Es handelt sich um langausgezogene Zellen mit geschwänztem Protoplasma, das oft stark färbare phagocytäre Körper enthält. Der rundliche oder längsovale Kern läßt sich nicht sicher vom typischen Reticulumzellkern unterscheiden.

7. „Ferratazellen“.

Fast in jedem Knochenmarksausstrich findet man sog. Ferratazellen („Hämohistioblasten“), sehr große Zellen von 20—30 μ Durchmesser und unregelmäßiger Form, oft mit deutlich ausgefranstem Saum. Das Protoplasma ist gewöhnlich deutlich basophil und enthält meist rote Granula. In manchen Zellen trifft man auch eosinophile und basophile Granula. Der große, unregelmäßig konfigurierte Kern hat ein grobmaschiges Chromatinnetz, in dem sich meist 1—3 hellblaue Nukleolen finden. Manchmal liegt der Kern neben dem Protoplasma, das auch völlig oder wenigstens teilweise fehlen kann. Die Peroxydase-reaktion fällt gewöhnlich positiv aus. FERRATA hält die beschriebenen Zellen für histiocytäre Elemente, die Leukocytenvorstadien darstellen, und zwar nimmt er an, daß sich die Hämohistioblasten unter Überspringen des Myeloblasten-

stadiums zu Myelocyten entwickeln. Er hat diese Zellen vorwiegend im myeloisch-leukämischen Blut beschrieben. ROHR rechnet diese Elemente zu den jugendlichen Reticulumzellen, NAEGELI, SEGERDAHL, RINGOEN, SCHULTEN und KLIMA äußern die Ansicht, daß es sich um zerquetschte Promyelocyten und Myelocyten handelt, eine Meinung, die wir auf Grund der eigenen Erfahrungen unterstützen möchten. Diese Ansicht wird gestützt dadurch, daß die Ferratazellen weder in den Zählkammern noch in Nativpräparaten beobachtet werden (SEGERDAHL). Man kann also die FERRATASchen Zellen mit den GUMPRECHTSchen Schatten vergleichen und mit SEGERDAHL der Meinung sein, daß es sich um vermehrt verletzbare Zellen, vielleicht infolge beginnender mitotischer Auflockerung handelt. Diese Annahme entspricht gut dem vermehrten Vorkommen bei myeloischer Leukämie, die mit gesteigerter Mitosenbildung einhergeht.

Außer den sog. Ferratazellen findet man in jedem Knochenmarkspräparat noch andere Artefakte die durch die Prozedur des Ausstreichens entstehen. Gelegentlich können derartige Kunstprodukte diagnostische Bedeutung erlangen, wie z. B. das massenhafte Auftreten der GUMPRECHTSchen Kernschatten bei lymphatischer Leukämie. Schon oben wurde darauf hingewiesen, daß vor allem die Reticulumzellen mehr oder weniger lädiert sind, was für den Ungeübten sogar die Identifizierung erleichtert. Daß die sog. nacktkernigen Lymphocyten und Normoblasten keine Kunstprodukte darstellen, wie SCHULTEN meint, steht dahin. Auch manche Karyocytenkerne, die teils allein, teils nur in mangelhaftem Kontakt mit ihrem Protoplasma liegen — SCHULTEN bildet eine derartige Zelle ab — müssen wohl als Kunstprodukte aufgefaßt werden.

Artefakte stellen wohl auch die Protoplasmaabschnürungen dar (mehr oder weniger homogene, rundliche, ovale oder wurstförmige basophile Elemente bis zur Größe eines Erythrocyten), die manchmal mit Riesenthrombocyten verwechselt werden können. SEGERDAHL, die sich mit diesen Elementen besonders befaßt hat, vermißte sie in der Zählkammer. Diese Abschnürungen können die Granulation von Promyelocyten oder Myelocyten enthalten. Man kann sich leicht vorstellen, daß sie beim Ausstreichen aus den pseudopodienartigen Ausstülpungen der Mutterzellen entstanden sind.

Trotzdem wir schon gelegentlich auf die in Knochenmarkspräparaten vorkommenden Mitosen hingewiesen haben, erscheint es uns zweckmäßig, über die Kennzeichen der Teilungsformen noch einmal im Zusammenhang zu berichten. Im allgemeinen gestatten die besonderen morphologischen Eigenheiten der Teilungsformen ihre Identifizierung. Die Mitosen der Granulocyten (Myeloblasten, Promyelocyten, Metamyelocyten) haben, wie wir bereits bemerkten, plumpe Kernspindeln und einen verhältnismäßig großen Mitosenspindelwinkel, der nach ELLERMANN 68° beträgt. KLIMA weist darauf hin, daß sie oft schöne Monaster- und Diasterformen zeigen. Die einzelnen Reifungsstufen der granulocytären Elemente erkennt man an dem Reifungsgrad des Protoplasmas. So besitzen die myeloblastischen Mitosen ein blaues ungranuliertes Protoplasma. Promyelocytäre Teilungsformen zeigen Azurgranulationen, die myelocytären ein bereits reifes und spezifisch granuliertes Plasma. Für die lymphatischen Zellen ist ein Mitosenspindelwinkel von $38-42^{\circ}$ charakteristisch. Derartige Mitosen sind jedoch, wie KLIMA mit Recht hervorhebt, im Knochenmark außerordentlich selten. Bei Plasmazellen findet man in pathologischen Fällen sehr häufig mehrkernige Elemente, aber keine Mitosen. Makroblasten und Proerythroblasten zeigen

als Charakteristikum besonders schlanke Kernspindeln, der Mitosespindelwinkel beträgt um 20°. Das Reifestadium ergibt sich auch hier aus der Tingierung des Protoplasmas.

Die prozentuale Beteiligung der beschriebenen einzelnen Zellarten wurde bereits erwähnt. STASNEY und G. HIGGINS sowie BIERNACKI weisen darauf hin, daß der Aufbau des Knochenmarkes an verschiedenen Stellen nur in sehr geringen Grenzen schwankt. HELPAF dagegen findet in 8 von 32 Fällen völlig inhomogenes Markgewebe, wenn er das Sternalmark mit dem der langen Röhrenknochen vergleicht. Er empfiehlt daher eine vorsichtige Beurteilung. DOMARUS führt zwei Fälle an, in denen die Sternalpunktion zu Fehldiagnosen Veranlassung gab. Bei einer aplastischen Anämie ergab die Sektion bei sonst ausgedehntem Fettmark vereinzelte Blutbildungsherde im Sternum, die anpunktiert worden waren. Eine auf Grund des Sternalbefundes als Panmyelophthise angesehene Erkrankung mit völlig regenerationslosem Mark ging in kurzer Zeit in Heilung über. Als Ursache für diese irreführenden Ergebnisse

Ta-

	WEINER und KAZ- NELSON	ARINKIN	BARTA	ES- CUDERO und VARELA	TEMPKA und BRAUN	HOLMES und BROUN
I. Proerythroblasten	25,6	0,8— 2,9	30,0—33,0	5,5	Nicht bestimmt	5,2
Polychrom. Makroblasten		5,7—16,0		13,0		6,9
Orthochrom. Normoblasten				8,5		
II. Myeloblasten	4,6	1,0— 2,4	2,0— 3,0	5,5	4,7 — 7,0	2,4
Neutrophile	5,0	1,0— 2,8	6,0— 8,0	8,4	3,75— 6,8	—
Eosinophile } Pro-	—			0,57	0,55— 0,66	—
Basophile } myelocyten	—			—	—	—
Neutrophile	19,4	4,5— 8,6	40,0—42,0	20,5	12,7 —13,3	7,0
Eosinophile } Myelocyten	1,0	0,3— 1,0		0,9	1,5 — 2,6	—
Basophile	0,2	—		0,2	0,1 — 0,33	—
Neutrophile	15,7	1,4— 3,4	20,0—22,0	27,43	14,3 —16,5	6,7
Eosinophile } Meta-	—	0,3— 1,0		0,73	0,3 — 3,6	—
Basophile } myelocyten	—	—		—	0,10— 0,16	—
Neutrophile	6,3	—	6,0— 8,0	—	17,0 —22,0	14,0
Eosinophile } stabkernige	—	—		—	0,5 — 1,0	—
Basophile } Leukocyten	—	—		—	0,10— 0,16	—
Neutrophile	22,3	41,0 —55,0	8,0—10,0	—	16,0 —20,0	17,4
Eosinophile } segment-	2,1	0,6 — 4,0		—	0,6 — 2,5	1,0
Basophile } Leukocyten	0,8	0,1 — 0,7		—	0,16— 0,3	0,3
III. Lymphocyten	13,6	7,3 —16,5	—	—	2,6 — 3,2	24,9
IV. Monocyten	6,5	2,1 — 9,3	—	—	0,5 — 0,7	9,0
V. Megakaryocyten	0,2	0,06— 6,1	—	0,29	2,1 — 4,0	—
VI. Reticulumzellen	0,2	—	—	9,86	0,5 — 1,0	—
Plasmazellen	2,1	0,3 — 0,9	—	—	0,25— 1,6	—
VII. Ferratazellen	—	—	—	2,23	1,33— 3,7	—
VIII. Nicht zu differenzierende Zellen	—	—	—	—	0 — 3,0	—

nimmt DOMARUS eine Inhomogenität des Knochengewebes an. An einem größeren Material stellte REITER in der letzten Zeit fest, daß bei Krankheiten mit diffuser Umbildung des Knochenmarkes auch ein Sternalbefund zu erwarten ist (Leukämie, Perniciosa), während Erkrankungen mit Markhypoplasie oft nur vikariierendes Fettmark im Sternum erkennen lassen (aplastische Anämie, Agranulocytose).

Zur schnelleren Orientierung bringen wir ein Schema, teilweise in Anlehnung an SCHULTEN, das die Werte der einzelnen Autoren enthält (Tabelle 2).

In der Agone und postmortal zeigt der Aufbau des normalen Knochenmarkes deutliche Veränderungen, die ROHR und HAFTER näher studiert haben, um die Voraussetzungen für eine richtige Beurteilung der kurz nach dem Tode vorgenommenen Sternalpunktionen zu schaffen. Agonal sind die myeloischen Knochenmarkselemente kaum verändert. Erst post mortem, etwa nach 1 Stunde, greifen autolytische Prozesse vor allem an den reiferen Zellen in Form von Kernquellung bis zur kugelförmigen Auftreibung und von völliger Auflösung der Leukocyten, deren Gesamtzahl dadurch wesentlich herabgesetzt ist, an. Die

Tabelle 2.

DAMESHEK	SCHILLING und BENZLER	NORDENSON	SEGER- DAHL	YOUNG und OSGOOD	ROHR	PICENA	KLIMA	HEN- NING und KEIL- HACK	Niedrig- ste und höchste Werte
50,0	—	0—60	12,0	—	4,4	0,8	1,5	1,8	12—50
	—	10—16,0		—	9,3	7,6	7,0	6,4	
1,0— 2,0	31,0—44,0	26,0	1,3	5,4—20,0	16,4	9,9	18,0	21,5	0—7
	—	0,25— 5,5		0 — 1,2	1,3	3,5	1,0	0,6	
15,0—25,0	—	1,25— 8,25	1,4	0 — 7,8	9,5	0,4	3,0	2,2	1—9,5
	—								
10,0—20,0	35,0—47,0	4,25—18,0	16,0	0 — 2,6	6,6	7,6	14,0	7,9	3—47
	—	0 — 6,25	1,4	0 — 0,4	—	1,3	1,0	1,6	
—	—	0 — 0,5	—	—	—	0,1	—	0,1	4—56
	34,0—56,0	12,5 —42,0	15,7	1,8— 9,8	8,0	22,5	14,0	6,3	
—	—	—	—	0 — 2,0	—	1,0	0,5	0,8	6—41
	0 — 1,0	2,25—10,75	10,0	15,8—33,0	41,0	—	11,0	34,3	
1,0— 2,0	—	—	—	0 — 1,6	—	—	0,4	1,5	2—60
	—	—	—	0 — 0,6	—	—	—	0,1	
1,0— 2,0	7,0—22,0	14,25—35,0	21,0	7,4—25,2	17,0	24,2	18,0	8,2	3—16
1,0— 3,0	1,1— 4,6	0,25— 7,5	1,5	0 — 1,0	3,7	1,5	0,7	0,7	
—	—	0 — 0,75	0,14	0 — 0,2	0,4	0,2	—	—	0— 9
—	—	7,5 —38,0	17,0	4,8—16,0	11,0	9,5	7,0	2,7	
—	—	0 — 5,0	2,0	0 — 4,2	1,5	2,4	1,0	0,7	0— 6
0,7— 3,0	—	0 — 1,0	0,03	0 — 0,2	—	—	—	0,1	
1,0— 2,0	—	—	0,03	—	7,0	—	0,5	1,6	0—10
—	—	0 — 3,25	0,4	0 — 1,0	—	0,4	1,0	0,1	
—	—	3,0 — 4,0	—	—	—	—	—	0,3	0— 4
—	11,8—24,8	0 — 4,5	—	12,8—31,8	—	—	—	0,7	

Myeloblasten, unreifen Myelocyten und eosinophilen Segmentkernigen verändern sich erst nach mehreren Stunden. Die Erythroblasten zeigen dagegen noch eine postmortale Ausreifung von polychromatischen zu oxyphilen Formen neben der sich schon in der Agone einsetzenden Karyorrhesis, die eine Verminderung der Normoblastenzahl bewirkt. Die Reticulumzellen sind resistenter und erscheinen vermehrt, was ROHR und HAFER als Folge einer autolytisch bedingten Lockerung des Stromas im Knochenmarkreticulum ansehen. Vergleiche zwischen dem Sektionspräparat, das 10—20 Stunden nach dem Exitus angefertigt ist, und den Sternalpunktaten sind nicht möglich, da postmortal weitgehende Veränderungen eintreten, so daß Zelldifferenzierungen völlig unmöglich werden. Es wird daher davor gewarnt, aus den postmortalen Knochenmarksbefunden bei der Sektion irgendwelche Schlüsse auf den Aufbau des Markes im Leben zu ziehen.

IV. Spezielle Pathologie des Knochenmarkes.

1. Erkrankungen des erythropoetischen Systems.

a) Blutungsanämie.

Kurze Zeit nach größeren Blutverlusten findet man bekanntlich im peripheren Blutbild Zeichen wie Reticulocytenvermehrung, Polychromasie, Mikrocytose usw., die als Ausdruck einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit gelten. Das Markbild bietet die entsprechenden Regenerationszeichen am Erythroblastenapparat. Die Quote des Erythroblastenmarkes steigt an. Man sieht zahlreiche kernhaltige Rote, die sich durch die Eigenschaft, in Gruppen zusammenzuliegen, auszeichnen. Prozentual überwiegen kleine Normoblasten mit basophilem, poly- oder orthochromatischem Protoplasma. Die Reticulocyten im Mark sind ebenfalls vermehrt. Eine absolute Erhöhung läßt sich auch bei den jungen, basophilen Makroblasten und Proerythroblasten nachweisen. Als Teilungsform überwiegt, zum mindesten im Makroblastenstadium, die amitotische. Charakteristisch sind Zellpaare, die nach erfolgter Teilung noch durch eine schmale Protoplasmabrücke miteinander verbunden sind. Unser früherer Mitarbeiter PICENA hat zur zahlenmäßigen Definierung der Erythroblastenvermehrung den Begriff des „karyokinetischen Index“ eingeführt, worunter er das Verhältnis der Granulocyten zu Erythroblasten versteht. Diese Relation beträgt z. B. nach ROHR 3,28, nach ESCUDERO und VARELA 3,06, nach PICENA 3,08. FIESCHI gibt dagegen mit Hilfe seines karyokinetischen Quotienten an, wieviel Kernteilungen sich im Frühstadium, auf der Höhe oder im Endstadium befinden. Bei sekundären Blutungsanämien soll der karyokinetische Index nach PICENA absinken, er betrug z. B. in einem Falle von Ulcusblutung 2,0. Diese Befunde gelten nach unseren Erfahrungen nicht nur für die akute Blutung, sondern auch für chronische kleinere Blutverluste, wie man sie u. a. bei Hämorrhoidalblutungen sieht. Eine Aplasie des Markes haben wir in solchen Fällen bisher nicht beobachten können. Megaloblasten kommen bei der Erythroblastenreaktion des Knochenmarkes nicht vor. NORDENSON beschreibt eine Störung des Kernplasmaverhältnisses („nuclear-protoplasmic ratio“), worunter er eine mangelhafte Reifungskoinzidenz zwischen Kern und Protoplasma versteht in der Weise, daß überreife pyknotische Kerne mit unreifem Protoplasma und andererseits junge Kerne in bereits hämoglobinhaltigem Plasma auftreten. ROHR

glaubt beobachtet zu haben, daß jugendliche Patienten mit stärkerer Erythroblastose als ältere Leute reagieren. Experimentell erfahren die geschilderten Befunde eine Bestätigung durch die Ergebnisse SJÖVALLS, der nach wiederholten Aderlässen eine Ausbreitung des roten Markes auf Fettmarkgebiete neben der beschriebenen Aktivitätssteigerung feststellen konnte.

LINDENBAUM fand im Knochenmark beim Kaninchen nach Aderlaß schon nach wenigen Stunden ein Ansteigen der Mitosenzahl, das wochenlang anhielt.

Isolierte Reaktionen an einem einzigen Zellsystem im Knochenmark sind Ausnahmen. So findet man auch bei stärkeren Erythroblastenreaktionen eine Kupplung mit einer gleichzeitig eintretenden Aktivitätssteigerung im Granulocytensystem (Erhöhung der absoluten Zellzahl, mäßige Linksverschiebung usw.). Über nachweisbare Veränderungen am Reticulum und Riesenzellapparat bei Blutungsanämien ist bisher nichts Sicheres bekannt. Daß aber auch der Riesenzellapparat zu erhöhter Tätigkeit angefacht wird, scheint uns daraus hervorzugehen, daß man im peripheren Blut neben der „Aderlaßleukocytose“ auch eine Vermehrung der Thrombocyten nachweisen kann. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß KLIMA in solchen Fällen oft Plättchenabschnürung im Megakaryocytenplasma beobachtet hat. Daher darf geschlossen werden, daß der durch die Blutung ausgelöste, in seinem Wesen unbekannt Reiz gleichzeitig die verschiedenen Zellapparate des Knochenmarkes trifft.

b) Sonstige sekundäre Anämien.

Für die sekundären Anämien verschiedener Genese lassen sich typische Knochenmarksbefunde nicht aufzeigen. In manchen Fällen überwiegen im Bereich des roten Markanteils reifere Normoblasten, in anderen Fällen unreife basophile Makroblasten. Letztere Form hat ROHR z. B. bei Bleiintoxikation und bei gewissen Schwangerschaftsanämien gesehen. Wir selbst fanden bei einer Graviditätsanämie eine starke Vermehrung des Erythroblastenanteils, die vorwiegend auf einer Anreicherung kleiner Normoblasten beruhte. DANIACHIJ untersuchte laufend 10 Fälle während der Schwangerschaft und des Wochenbetts. Im Verlaufe der Gravidität trat in allen Fällen eine zunehmende Linksverschiebung der myelopoetischen Reihe ein, die bis zu den Metamyelocyten ging. Daneben fand sich eine Vermehrung der Zellmitosen. Wie bei der Schwangerschaftsanämie scheint nach SCHULTENS Ansicht auch bei der normalen Gravidität die Erythro- und Myelopoese gesteigert zu sein. In der letzten Zeit haben LAMY, KISSEL und PIERQUIN Anämien bei beruflichen Benzolvergiftungen untersucht. In 9 Fällen war das Knochenmark wenig zellreich und zeigte oft eine vermehrte Erythropoese.

ROHR hat versucht, die vorkommenden Knochenmarksbilder bei den verschiedenen symptomatischen Anämien nach allgemeinen Gesichtspunkten zu ordnen. Er ist der Meinung, daß Reizzustände im Knochenmark mit reiferer Normoblastose im Blut gleichzeitig mit Mikrocytose, Vermehrung der Reticulocyten und niedrigem Farbeindex einhergehen, während hemmende Einflüsse im Knochenmark die Neigung zur Vermehrung jüngerer Erythroblasten im Blut mit Makrocytose und normalem oder erhöhtem Farbeindex sowie normaler oder erniedrigter Reticulocytenzahl verraten.

Schon früher sind analoge Gedankengänge mitgeteilt worden. So beurteilen z. B. bereits TUSCHINSKY und KOTLARENKO (1932) die Erythrocytenproduktion

des roten Markanteils nach dem Verhältnis der unreifen zu den reiferen Erythroblasten, wobei ein Überwiegen der letzteren eine gute, eine Anreicherung der ersteren Formen eine geringe Leistungsfähigkeit des Markes anzeigen soll.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im allgemeinen charakteristische diagnostisch oder prognostisch wichtige Schlüsse aus den Ergebnissen der Sternalpunktion bei den sekundären Anämien nicht zu entnehmen sind.

c) Essentielle hypochrome Anämie.

Die bisherigen Markbefunde bei der essentiellen hypochromen Anämie (achylische Anämie, Chloranämie usw.) sind zwar relativ einheitlich, aber so wenig charakteristisch, daß sich wesentliche diagnostische Schlüsse aus der Sternalpunktion nicht ergeben. DAMESHEK, JAGIC und KLIMA, WEINER und KAZNELSON, SEGERDAHL, ROHR, HENNING, PICENA u. a. beschreiben eine gesteigerte Erythropoese mit überwiegender Normoblastose. Allerdings sind auch die basophilen jugendlichen Elemente relativ vermehrt. ROHR erwähnt daneben eine Vermehrung jugendlicher Reticulumzellen, die in ganzen Verbänden angetroffen werden können. MARKOFF beobachtete zahlreiche Kernteilungsfiguren. Übereinstimmend mit ROHR fanden wir gelegentlich auch im Granulocytensystem eine Neigung zur Linksverschiebung, zur Größenzunahme und Übersegmentierung der Leukocyten. Schon SCHULTEN hebt hervor, daß eine gewisse Ähnlichkeit mit der Perniciosa festzustellen ist, daß sich das Knochenmark nämlich trotz des Erythrocytenmangels in der Peripherie in lebhafter Tätigkeit befindet. Eine Ursache für die Anämie läßt sich aus der Betrachtung des Markausstriches nicht eruieren. Eine auffällige Änderung des Knochenmarkbefundes tritt auch nach der erfolgreichen Eisenbehandlung nicht ein. Der Wert der Sternalmarkuntersuchung bei der essentiellen hypochromen Anämie liegt, wie besonders SCHULTEN hervorhebt, nur auf differentialdiagnostischem Gebiete, indem die Methode erlaubt, eine Perniciosa, mit der bekanntlich klinisch starke Ähnlichkeit besteht, auszuschließen.

d) Perniziöse Anämie.

Die perniziöse Anämie liefert im unbehandelten Vollstadium ein Markbild, das außerordentlich charakteristisch ist und kaum mit einer anderen Krankheit verwechselt werden kann. Schon makroskopisch zeigen sich bei der Punktion Besonderheiten. Das Perniciosamark ist in auffälliger Weise aspirationsfähig. Die Ansaugung gelingt sowohl bei der trockenen Punktion nach ARINKIN wie bei der von uns geübten diagnostischen Sternalspülung so leicht, daß man den Eindruck hat, als sei das ganze Mark von breiig-flüssiger Konsistenz. Das Punktat selbst ist fast regelmäßig dickflüssig-breiig und dunkelrot ohne graustichige Komponente. Es enthält eine Unzahl von dunkelroten, über hirsekorn-großen Bröckchen, die mit Zusatz von 5%igem Formol besonders gut sichtbar werden und sich gut zum Einbetten in Paraffin eignen. Die Bröckchen sind spezifisch schwerer als die Punktionsflüssigkeit und sinken infolgedessen zu Boden, ein Zeichen für ihre Fettarmut. Fetttröpfchen fehlen auch auf dem Spiegel der Flüssigkeit.

Das Punktat ist durchschnittlich wesentlich zellreicher als das normale Sternalpunktat. Fälle mit 200 000—300 000 Zellen im Kubikmillimeter, die in den Bröckchen enthaltenen Zellen nicht eingerechnet, sind keine Seltenheit.

Der gefärbte Ausstrich wird beherrscht von großen oxydasenegativen Zellen, die oft die Hälfte und mehr aller kernhaltigen Elemente bilden. Der Zelldurchmesser beträgt bis zu 30 μ . Die Zellen zeichnen sich durch ein intensiv dunkelblaues Protoplasma mit gezähneltem oder pseudopodienartig verlaufendem Saum aus. Die Färbung zeigt eine schollige Anordnung des Protoplasmas. Die Grenze zwischen dem Plasma und dem relativ großen ovalen oder runden Kern ist verwaschen. Sein eigenartiges Gepräge erhält das Zellindividuum auf den ersten Blick dadurch, daß sich der Kern wesentlich blasser färbt als das intensiv tingierte Protoplasma. Das Chromatingerüst zeigt eine zartwabige, aber verwaschene Struktur. In vielen Exemplaren entdeckt man bei aufmerksamer Betrachtung eine oder mehrere Nukleolen, deren Grenzen ebenfalls verwaschen sind und deren Färbung nicht jenes leuchtende Lichtblau aufweist, das wir z. B. von den Myeloblasten kennen. Häufig liegen diese Elemente in Gruppen zusammen. Sie befinden sich offenbar in lebhafter Teilung, was aus den zahlreichen gleichgroßen, basophilen, ungranulierten Mitosen hervorgeht. ROHR will die zierlichen schmalen Chromosomen dieser Zellen von den mehr traubigen der Myeloblasten und den plumperen, weniger scharf voneinander zu trennenden der Makro- und Proerythroblasten unterscheiden können. Nicht selten sieht man Abschnürungen des pseudopodienartig ausgestülpten Protoplasmas. KLIMA äußert die schwer beweisbare Ansicht, daß aus diesen Abschnürungen die im Perniciosablutbild vorkommenden Mikrocyten entstehen.

Über die Natur der eben beschriebenen Zellen herrscht heute Klarheit. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich um die jüngsten, vielleicht pathologisch veränderten Vertreter der roten Entwicklungsreihe handelt. Es sind *Erythrogonien* bzw. *Promegaloblasten* bzw. *Proerythroblasten*. In den entsprechenden Präparaten finden sich stets Zwischenstufen zu jüngeren und älteren Megaloblasten, die freilich im Vergleich zu den Promegaloblasten in wesentlich geringerer Menge vorhanden sind. Mit zunehmender Reifung zum Megaloblasten wird die Kernstruktur unter allmählicher Verkleinerung des Kernes dichter, wobei das Basichromatin gewöhnlich zunächst die Anordnung einer feinen Tüpfelung annimmt. Bei der zunehmenden Verkleinerung rückt der Kern meistens in die Peripherie. Das Plasma nimmt eine lichtere Blaufärbung an, wird später polychromatisch und schließlich orthochromatisch in einem Stadium, das den Kern gewöhnlich pyknotisch zeigt. Eine solche Entwicklungsreihe zeigt Abb. 3. Auffällig ist die Bemerkung NORDENSONS, der die Hämoglobinbildung bereits beim Promegaloblasten in einzelnen Fällen beobachtet haben will. Gegenüber der Masse der Erythrogonien bemerkt man nur sehr spärliche Makro- und Normoblasten. PENATI und SAITA haben das Verhältnis der Erythroblasten zu den Megaloblasten im Knochenmark quantitativ untersucht. Je höher der Grad der Anämie ist, desto ausgesprochener ist auch die Megaloblastose. Der Quotient Megaloblasten zu Erythroblasten ist daher um so größer, je niedriger die Erythrocytenzahl im Blut ist.

Die Unterscheidung der Promegaloblasten von den Myeloblasten kann bei einzelnen Zellen Schwierigkeiten begegnen. SEGERDAHL gibt an, daß die Promegaloblasten in ihren jüngsten Stadien morphologisch nicht von den Myeloblasten zu unterscheiden seien. NÄGELI bezeichnet noch 1931 das Knochenmark bei Perniciosa als Myeloblastenmark. TEMPKA und BRAUN haben sich bemüht, Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden Zelltypen festzulegen.

Sie geben an, daß das Chromatinnetz des Promegaloblastenkernes etwas gröber und fester sei, daß die Nukleolen weniger scharf begrenzt seien, daß die Form des Kernes gleichmäßiger rund und das Protoplasma basophiler gefunden würde. Schließlich wird die erheblichere Zellgröße des Promegaloblasten hervorgehoben. Zu diesen Unterscheidungsmerkmalen tritt der von ELLERMANN festgelegte Unterschied im Mitosenspindelwinkel, der bei den Erythrogonien und Megaloblasten den Mittelwert 21 bzw. 18°, bei den Myeloblasten und Myelocyten dagegen 68 bzw. 66° beträgt. Wir selbst sind mit ROHR sowie TEMPKA und

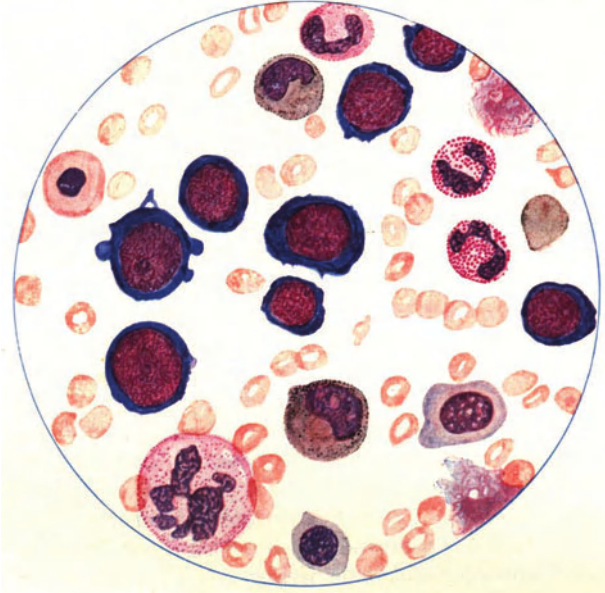


Abb. 3. Perniziöse Anämie. Markausstrich im Vollstadium.

BRAUN der Ansicht, daß sich die Promegaloblasten, wenn man eine größere Anzahl von Zellen betrachtet, auf Grund der angegebenen Kriterien bei genügender Erfahrung stets leicht von typischen Myeloblasten abgrenzen lassen.

Eigenartige Veränderungen werden auch im granulocytären System nachgewiesen. Man bemerkt eine relative Vermehrung von Myelocyten und Promyelocyten. Besonders charakteristisch sind dabei Riesenformen, die sowohl bei Promyelocyten und Myelocyten wie auch bei Stabkernigen und über-

segmentierten Segmentkernigen vorkommen. Die beiden letzten Formen treten bekanntlich auch im peripheren Blute auf. NORDENSON beschreibt in den Granulocyten Veränderungen wie eine Verdichtung und Verklumpung des Chromatinnetzes, eine Vergrößerung des Kernes, der oft bizarre Form („Korkzieherkern“, „eye-shaped“-Kern) annimmt, eine Vakuolisierung und stärkere Granulation im Protoplasma. TEMPKA und BRAUN ziehen aus dem Befund der reifen Riesenformen, auf die auch DAMESHEK und VALENTINE besonders hinweisen, die Folgerung, daß diese sprunghaft aus den Promyelocyten unter Umgehung des Myelocytenstadiums entstehen können. ROHR beschreibt große Vakuolen im Protoplasma. SCHULTEN betont, daß die von TEMPKA und BRAUN zuerst beschriebene Neigung zu Riesenformen in der pathologisch-anatomischen Literatur nicht erwähnt wird, und diskutiert die Möglichkeit, daß die abnorme Größe der Zellen zum Teil auf Deformierungen durch das Ausstreichen zurückgeführt werden müsse.

Die Ansichten über das zahlenmäßige Vorkommen der Megakaryocyten sind nicht einheitlich. So gibt z. B. NORDENSON normale Zahlen an. Die meisten Autoren vertreten jedoch die Ansicht, daß die Riesenzellen spärlicher als in

normalen Ausstrichen zu finden sind (TEMPKA und BRAUN, DAMESHEK und VALENTINE, ROHR, HENNING u. a.). NÄGELI behauptet sogar, daß die Gegenwart zahlreicher Riesenzellen gegen die Diagnose Perniciosa spricht. Daß die Megakaryocyten oft größer als normal sind, wie ROHR beschreibt, haben wir nicht beobachten können. Zweifellos findet man jedoch eine andere charakteristische Veränderung, die Übersegmentierung (ROHR, HENNING). Abb. 4 zeigt eine derartige Zelle, deren Kern über 30 Segmente gebildet hat. ROHR beschreibt außerdem eine häufig scharfe Begrenzung des Protoplasmas mit bläulicher Färbung und geringer Granulation. TEMPKA und BRAUN berichten über das gehäufte Vorkommen von freiliegenden Kernen. SCHULTEN folgert aus den in der Literatur niedergelegten Befunden, daß die Thrombopenie bei der Perniciosa durch einen Mangel an Megakaryocyten zu erklären sei.

Die Reticulumzellen werden nach DAMESHEK, ROHR und SCHULTEN vermehrt gefunden. Die Mehrzahl der übrigen Autoren teilt über dieses Zellsystem keine eigenen Anschauungen mit. Nur KLIMA erwähnt noch eine Vermehrung der Plasmazellen in einzelnen Fällen. ROHR beobachtet neben der zahlenmäßigen Vermehrung auch eine Größenzunahme und Linksverschiebung, indem vorwiegend jugendliche Elemente mit wesentlich größerem Kern und lockerer Struktur beobachtet werden. Die Kernstruktur soll nach diesem Autor in gewissen

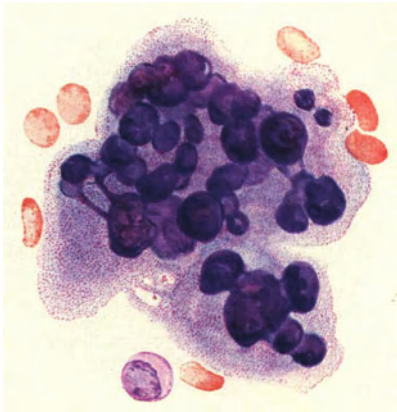


Abb. 4. Riesenzelle bei perniziöser Anämie. Starke Übersegmentierung.

Stadien der des Megaloblastenkerns ähneln, so daß man den „Eindruck eines genetischen Zusammenhanges zwischen dieser besonderen Reticulumzellform und den jugendlichen Megaloblasten gewinnt“.

NORDENSON hat sich besonders mit dem Verhalten der Ferratazellen bei der Perniciosa befaßt. Nach ihm zeigen diese Elemente Veränderungen, die bei anderen Krankheiten nicht vorkommen. Ihre Zahl ist beträchtlich vermehrt. Der Kern ist wesentlich größer als normal. Seine Struktur ist locker und die Färbbarkeit geringer als normal. Blaue Nukleolen sind gewöhnlich vorhanden. Manchmal werden auch Mitosen beobachtet. Ähnliche Veränderungen haben auch TEMPKA und BRAUN festgestellt.

An den übrigen Zellen werden besondere Veränderungen nicht beobachtet. Wir vermerken hier lediglich die Angabe von TEMPKA und BRAUN, daß in ihren Fällen die Lymphocyten vermehrt waren. Alle übrigen Autoren haben an Lymphocyten und Monocyten keine Veränderungen sehen können.

Mit dem beschriebenen Markbild der perniziösen Anämie decken sich auch die Befunde, die bei der nach Magenresektion entstehenden Perniciosa zu erheben sind (FLEISCHHACKER und KLIMA, eigene Beobachtungen).

Stellt man sich nach der von uns oben beschriebenen Methode (s. S. 391) aus den aspirierten Markbröckchen Paraffinschnitte her, so ergibt sich zunächst ein homogenes, zellreiches Mark, ohne Fettlücken. Die Hauptmasse der Zellen wird von Promegaloblasten und Megaloblasten gebildet. Man kann sich an den

Schnitten davon überzeugen, wie schwierig die Abgrenzung der einzelnen Zelltypen histologisch gelingt (Abb. 5). Promegaloblasten sind von Myeloblasten nicht sicher zu trennen. Auch ROHR weist darauf hin, daß das einzige sichere Unterscheidungsmerkmal zwischen ungranulierten Jugendformen der roten und weißen Reihe der Hämoglobingehalt des Erythroblastenplasmas ist. Das Perniciosamark in seinem unterschiedlichen Bau während des unbehandelten und Remissionsstadiums ist besonders geeignet, die Bedeutung der Fettlücken zu demonstrieren. Sie dienen dem an Masse außerordentlich fluktuationfähigen Mark als Reserveraum in der festgelegten Größe der Knochenhöhlen. Zellvermehrung im Mark läßt sie kleiner werden bzw. verschwinden, bei Abnahme

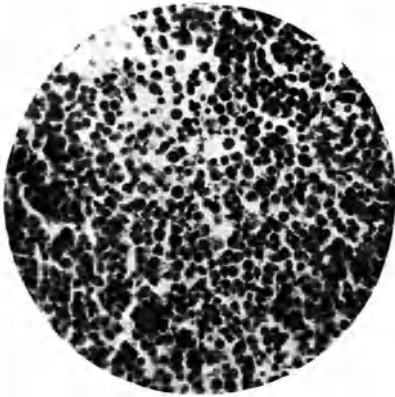


Abb. 5. Perniziöse Anämie im Vollstadium. Schnitt aus aspiriertem Markbröckchen.

der Zellzahl treten sie wieder auf. Faßt man die beschriebenen Befunde zusammen, so ergibt sich eine starke Hyperplasie des Markes, an der sämtliche Zellsysteme beteiligt sind. Der Unterschied zum peripheren Blut ist frappant. Während man hier in sämtlichen Systemen einen Mangel bei Gegenwart fast ausschließlich älterer Elemente antrifft, herrscht im Knochenmark Überfluß, der allerdings auf der Anhäufung von jugendlichen Individuen beruht, so daß man also im Knochenmark eine Linksverschiebung, im Blute dagegen eine Rechtsverschiebung beobachtet, eine Tatsache, die ROHR jüngst an einem Schema treffend dargestellt hat (s. Abb. 6).

Wenn auch, wie wir eben gesehen haben, am Zustandekommen des Perniciosamarkbildes alle Zellsysteme beteiligt sind, so steht doch zahlenmäßig die Masse der Promegaloblasten bei weitem im Vordergrund. Wie hat man sich die Umwandlung des Markes in ein Promegaloblastenmark zu erklären? Wir begegnen hier zum ersten Male einer Reaktionsweise, dem sog. „Reifungsverlust“ (CUSTER), der für das Knochenmark in hohem Maße charakteristisch ist und der, wie wir in späteren Kapiteln sehen werden, uns immer wieder begegnet. Soweit uns das Wesen dieses merkwürdigen Vorgangs verständlich ist, läßt sich dazu folgendes sagen: Die normalen, jüngeren Knochenmarkszellen besitzen Potenzen in zwei Richtungen, die Teilungs- und die Reifungsfähigkeit. In welcher Weise die beiden Möglichkeiten unter physiologischen Bedingungen quantitativ verknüpft sind, ist bisher noch nicht bekannt. So wissen wir z. B. nicht, wieviel Prozent von einer Myelocytengruppe sich teilen und wieviel Prozent zum Metamyelocyten reifen. Offenbar steht bei den verschiedenen Altersstufen einmal die Reifungsfähigkeit, ein anderes Mal die Teilungsfähigkeit im Vordergrund, was sich aus dem verschieden zahlreichen Vorkommen von Teilungsfiguren der einzelnen Altersklassen schließen läßt.

Geht nun an irgendeinem Punkt der Entwicklungsreihe die Reifungsfähigkeit verloren, so bleibt nur die Teilungsfähigkeit erhalten. Die Folge davon ist die Anreicherung der Altersstufe, die die Reifungsfähigkeit verloren hat und sich nur noch teilt. Dabei bleiben die jüngeren Elemente zahlenmäßig unberührt,

ältere Elemente dagegen fehlen, da sie infolge des Reifungsverlustes nicht mehr gebildet werden können. Es ist bei dieser Auffassung nicht notwendig, ein besonders starkes Abwandern in das Blut anzunehmen.

Wenden wir diese Theorie auf das Perniciosamark an, so kann man den hauptsächlichsten Befund als eine Reifungsstörung der Erythrogonien definieren.

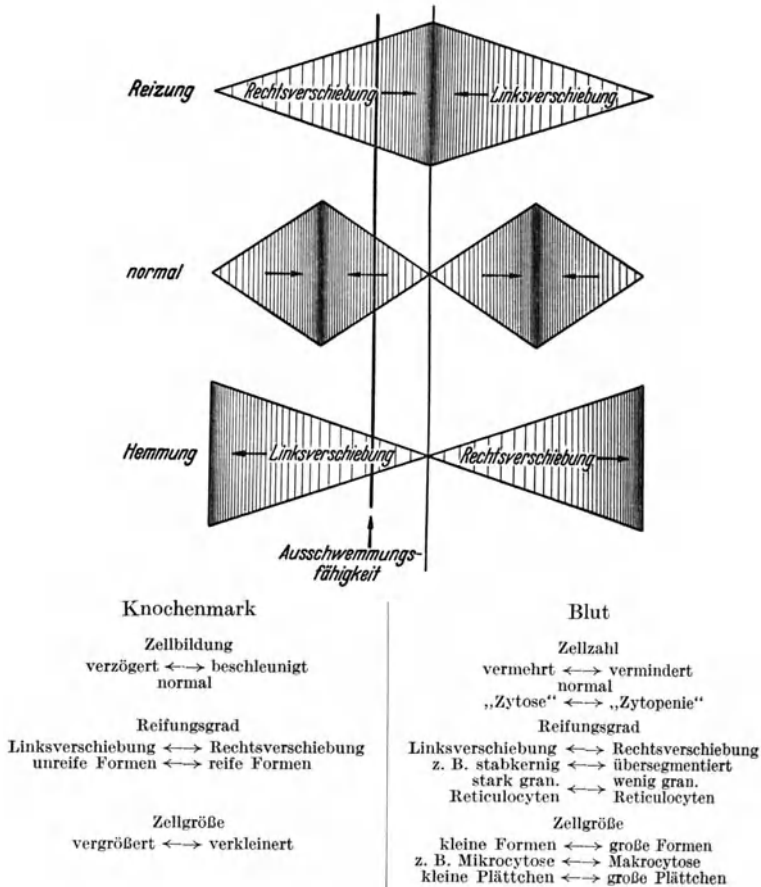


Abb. 6. Schema nach ROHR, Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunkttates. (Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 4, S. 561. 1936.)

Inwieweit bei der Masse der vorhandenen Erythrogonien möglicherweise gleichzeitig ein Reiz wirksam ist, der sich in einer vermehrten Teilung der reifungs-gestörten Zellen äußert, ist nicht zu entscheiden. Die Erythrogonien haben ihre Reifungsfähigkeit verloren und beginnen schrankenlos zu wuchern. Nur ein kleiner Teil von ihnen schlägt eine pathologische Reifungsbahn zum Megaloblasten bzw. Megalocyten ein. Die Folge davon ist das Fehlen bzw. die hochgradige Verminderung von Erythroblasten im Knochenmark und die besondere Form der Anämie in der Peripherie. In früheren Arbeiten hat der eine von uns den myeloblastischen Reifungsverlust des Knochenmarks bei der akuten Leukämie als Analogon gegenübergestellt. Mit dieser Auffassung betonen wir

gleichzeitig unser Unvermögen, die Promegaloblasten sicher von den jüngsten Elementen des normalen erythropoetischen Apparates zu unterscheiden. Die abnorme Zellgröße entscheidet nicht, da sie häufig fehlt.

Zu einer ganz anderen Auffassung über die Entstehung des Perniciosamarkes kommt KLIMA. Er vertritt die Ansicht, daß die megaloblastische Umbildung der Erythroblasten offenbar in den am weitesten gereiften Elementen beginnt. Mit zunehmender Krankheit greife sie dann allmählich auf die jüngeren

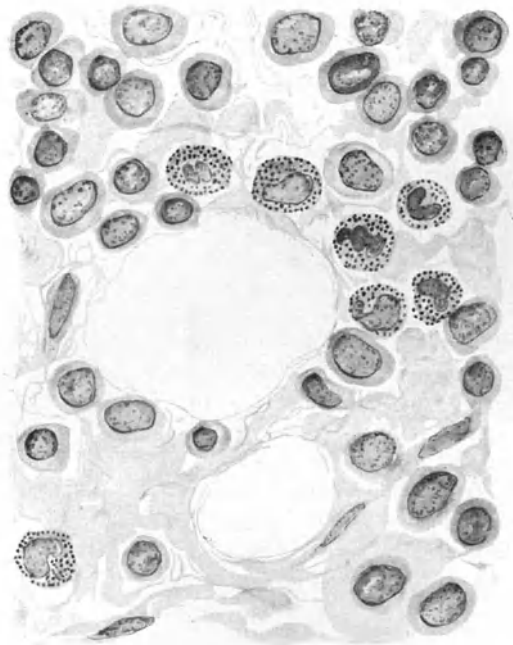


Abb. 7. Perniziöse Anämie in Remission. Schnitt aus aspiriertem Markbröckchen.

Vorstufen über, wobei die Reifungsstörung immer stärker werde, bis schließlich in voll entwickeltem Stadium die Promegaloblasten bei gewaltig vermehrtem Zellreichtum das Markbild beherrschen.

Erstaunlich in ihrer Schnelligkeit und in ihrem Umfang sind die Vorgänge, die unmittelbar nach Darreichung eines wirksamen Leberpräparates einsetzen. Die großen Promegaloblasten und Megaloblasten verschwinden. Statt dessen entwickelt sich buchstäblich über Nacht eine üppige Proliferation von Erythroblasten, die man in allen Altersstufen in ganzen Nestern vorfindet. Dieser Umschwung ist bereits 24 Stunden nach der 1. Campoloninjektion beobachtet worden (SEGERDAHL, HENNING). ROHR beschreibt diese Umwandlung nach $2\frac{1}{2}$ Tagen,

STORTI nach 3 Tagen. SEGERDAHL, die die beobachtete Umwandlung zahlenmäßig festgelegt hat, beobachtete nach 24 Stunden ein Ansteigen der Normoblasten von 24 auf 74%. Die beschriebene Leberreaktion stellt, da sie viel eher in Erscheinung tritt als die Reticulocytenkrise, im peripheren Blut das früheste Zeichen der beginnenden Remission dar (s. Abb. 7).

SCHARTUM-HANSEN weist darauf hin, daß dem Eintreten der Reticulocytenkrise im peripheren Blut eine Vermehrung der Vitalgranulierten im Knochenmark vorhergeht. PENATI und SAITA stellten fest, daß die Reticulocytenkrise um so stärker war, je höher der Megaloblastenwert des Knochenmarkes, vor allem auch je größer der Quotient Megaloblasten: Normoblasten war. Die Reticulocytenkrise ist leicht aus der überstürzten Reifung der Unmassen von Promegaloblasten zu erklären, wobei die Protoplasmareifung der Kernreifung bzw. -ausstoßung nachhinkt (KLIMA). Im Zusammenhang mit der Reticulocytenkrise sollen nach SOKOLOWSKI, der 23 Fälle von perniziöser Anämie untersuchte, die von SCHILLING beschriebenen Erythrokonten sowohl im strömenden

Blut wie auch im Mark zunehmen. Im Knochenmark fand der Autor sie aber wesentlich länger als in der Peripherie, in der sie nach der Remission viel schneller verschwunden waren.

Die Linksverschiebung im weißen Markanteil bildet sich zurück, wobei die Riesenformen ebenfalls verschwinden. Nach STOKRI sind die Granulocyten durch die Lebertherapie anfangs vermindert, anstatt 60—64% finden sich nur 27—35%. Völlig normale Verhältnisse stellen sich erst nach Ablauf von 30—40 Tagen wieder ein. Mit zunehmender Remission wird das Mark allmählich zellarm, was sich im Schnitt durch das Auftreten zahlreicherer Fettlücken dokumentiert, bis sich auf der Höhe der Rückbildung wesentliche pathologische Befunde nicht mehr erheben lassen, eine Tatsache, die sich gut mit den Erfahrungen der Pathologen deckt, die eine perniziöse Anämie im Remissionsstadium nicht diagnostizieren können. In Fällen von ungenügender Remission, wie sie uns bei Unterdosierung häufig begegnen, lassen sich nach unseren eigenen Erfahrungen fast immer vereinzelte Megaloblasten auffinden.

Da bei ungenügender Leberverabreichung die beschriebene Reaktion wesentlich langsamer eintritt, kann man auch aus dem jeweiligen Markbild Schlüsse auf die notwendige Leberdosis ziehen.

Es ist das Verdienst von BRAUN, TEMPKA sowie ROHR, die Wirkung des Arsens auf das Perniciosamark studiert zu haben, die wesentlich vom Lebereffekt abweicht. Unter Arsen tritt eine toxische Reizwirkung auf das Megaloblastenmark ein. Die Megaloblasten zeigen Karyorrhesis und Karyolyse bei oxyphilem Protoplasma. Dieser Befund stimmt überein mit der alten, besonders von NAEGELI betonten Erfahrung, daß die Megalocytose im Blut während der Arsenremission auffällig stark in Erscheinung tritt. Die As-Wirkung ist also gegenüber der Leberwirkung dadurch gekennzeichnet, daß die Promegaloblasten in vermehrter Menge eine pathologische Reifung zum Megalocyten durchmachen, wodurch die schwere Anämie gebessert wird.

Fälle, die vor dem klinischen Ausbruch der Perniciosa zur Beobachtung gelangen, stellten naturgemäß seltene Zufallsbefunde dar. So konnte z. B. SEGERDAHL bei einem Fall ein Jahr vor Ausbruch des ersten Anfalles eine Sternalpunktion ausführen. Im peripheren Blut fand sich eine hyperchrome Anämie ohne ausgesprochene Megalocytose, die sich auf Eisenbehandlung besserte. Im Sternalpunktat waren weder Megaloblasten noch Veränderungen im Granulocytensystem nachzuweisen. Ein Jahr später wurde bei typischem klinischen Bild der entsprechende Markbefund erhoben.

Erwähnenswert ist auch ein Fall von jahrelang beobachteter Perniciosa, den KLIMA mitteilt. Es bildete sich schließlich eine chronische myeloische Leukämie mit guter Reaktion auf Strahlentherapie aus. Die Sternalpunktion ergab jetzt nur noch das Bild der leukämischen Hyperplasie ohne Anhaltspunkte für eine perniziöse Anämie.

Die im Knochenmark ablaufende Leberreaktion hat die alte Frage der Megaloblastengenese erneut aufgerollt. ROHR versucht die Ansicht seines Lehrers NAEGELI, daß es sich bei den Megaloblasten und Erythroblasten um zwei verschiedene Zelltypen mit verschiedener Genese handle, aufrechtzuerhalten. Er glaubt trotz mancher Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von jungen Makroblasten, den bestimmten Eindruck zu haben, daß zwei Generationen nebeneinander bestehen. Er unterscheidet die megaloblastische, die zu regenerieren

aufhört, rasch zum Megalocyten ausreift und damit aus dem Knochenmark weitgehend verschwindet, und die normale erythroblastische Generation, die sich von einem Lähmungszustand erholt und enorme Proliferation zeigt. Nach ROHRs Ansicht ist bei der Perniciosa die normale Erythropoese weitgehend entwicklungsunfähig geworden; sie wird durch eine pathologische ersetzt. Gegen diese Auffassung hat der eine von uns bereits früher schwerwiegende Bedenken erhoben. Es konnte darauf hingewiesen werden, daß nach der ROHRschen Auffassung bei der Leberremission neben einer Lähmung der Promegaloblasten eine Reizung der Erythroblasten angenommen werden müsse. Der schwächste Punkt der ROHRschen Theorie liegt aber vor allem in der Frage nach dem Verbleib der Massen von Promegaloblasten. Wenn sie, wie ROHR annimmt, schnell zu Megalocyten ausreifen würden, so müßte man bei der völligen Umwandlung des Markes zum Promegaloblastenmark eine Überschwemmung des Blutes mit Megalocyten beobachten, die schlagartig vor der Reticulocytenkrise einsetzen müßte. Denn schon vor diesem Zeitpunkt sind die großen einkernigen Stammzellen fast völlig aus dem Mark verschwunden. Außerdem sollte man sich fragen, warum die überraschende Proliferation von Erythroblasten auf den Leberstoff nur bei der Perniciosa zu beobachten ist, wenn wirklich ein Reiz auf diese Zellgruppe ausgeübt wird. Schließlich findet man bei der Perniciosa auch im Granulocytensystem ganz ähnliche Veränderungen mit Bildung von abnorm großen Zellen (Promyelocyten) und pathologische Reifung zu Riesenstabkernigen und Riesensegmentkernigen, ohne daß man bisher für diese „Mega-granulocyten“ eine andere Genese postuliert hätte. SEGERDAHL lehnt ebenfalls ein von dem normoblastischen streng abgeschiedenes megaloblastisches System im Sinne von NAEGELI, SCHRIDDE, DOAN, KNOLL, PINEY u. a. ab, sie spricht nur von einer megaloblastischen Reaktionsart des Knochenmarkes. Auch SCHILLING und MURPHY vertreten die Ansicht, daß die megaloblastische Reaktion die letzte Reserve des Knochenmarkes darstelle, und halten es für möglich, daß ein Megaloblast zu einem Normocyten ausreifen könne.

Aus dem mitgeteilten gesetzmäßigen Auftreten der Promegaloblasten und Megaloblasten im Knochenmark bei der Perniciosa und aus ihrem restlosen Verschwinden während der Remission läßt sich seit den Untersuchungen CASTLES schließen, daß man das Auftreten dieser Zellen als Folge eines „intrinsic-factor“-Mangels aufzufassen hat. Dieser Faktor wird bekanntlich normalerweise in der Antrumschleimhaut des Magens produziert (HENNING und BRUGSCH, HENNING und KEILHACK, MEULENGRACHT). Wenn unter physiologischen Bedingungen Megaloblasten nur während der ersten Graviditätsmonate in der fetalen Blutbildung eine Rolle spielen, so darf man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vermuten, daß ihr Verschwinden beim Fetus mit der einsetzenden Produktion des „intrinsic“-Faktors zusammenhängt. Für die seltene echte Schwangerschaftsperniciosa darf hieraus weiter geschlossen werden, daß der Fetus die Mutter in solchen Fällen nicht mit dem „intrinsic“-Prinzip versorgt. Umgekehrt ist aus dem Vorhergehenden abzuleiten, daß die Mutter der Frucht auch in den ersten Schwangerschaftsmonaten keinen „intrinsic“-Faktor liefert (TÖTTERMANN, HENNING).

Im Zusammenhang mit der echten kryptogenetischen Perniciosa mögen auch Befunde bei der sog. symptomatischen Form der perniziösen Anämie erwähnt werden, soweit sie bisher beschrieben worden sind. So berichtet

TÖTTERMANN über Sternalmarkbefunde bei der Bothriocephalusanämie. Sie gleichen nach diesem Autor dem Markbild der kryptogenetischen Form.

Den Markbefund bei einer im Wochenbett aufgetretenen schweren perniziösen Anämie (fragliche Schwangerschaftsperniciosa) teilt HEILBRUN mit. Er fand ein zellreiches Mark mit reichlichen Megaloblasten. Die eingeleitete Lebertherapie rief die übliche Umwandlung des Knochenmarks hervor.

Auch für die *Sprue* liegen bereits Befunde vor, die jedoch nicht einheitlich sind. So fanden RHOADS und CASTLE in einer Reihe von Spruefällen zahlreiche Megaloblasten. Da es sich um amerikanische Autoren handelt, ist es jedoch, wie bereits SCHULTEN bemerkt, unsicher, ob es sich hier um echte Megaloblasten im Sinne der europäischen Nomenklatur handelt. Demgegenüber stehen Beobachtungen von MERVE sowie SCHULTEN, wonach sich im Knochenmark weder Megaloblasten noch die übrigen charakteristischen Veränderungen vorfinden. Etwas Endgültiges läßt sich somit über das Markbild der unbehandelten Sprueanämie bisher nicht aussagen. Bei der erstmals von WILLS in Indien beobachteten „makrocytären Ernährungsanämie“ haben FAIRLEY, BROMFIELD, FOY und KONDI im Sternalmark angeblich Megaloblasten gefunden. Eingehendere Befunde stehen jedoch bisher noch aus.

Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion bei der perniziösen Anämie sehen wir in Übereinstimmung mit allen anderen Autoren zunächst in der Möglichkeit, die unbehandelten Fälle im anämischen Stadium schnell und sicher zu erkennen. In der Regel wird zwar die Diagnose auch aus dem Blutbild zu stellen sein. Die Erfahrung hat uns jedoch gelehrt, daß in Zweifelsfällen das Markbild ungleich eindrucksvoller und überzeugender wirkt, so daß dabei stets eine Sternalpunktion ausgeführt werden sollte. Nach den bisherigen Erfahrungen ist das charakteristische Markbild absolut gesetzmäßig, Ausnahmen sind unter den vielen hundert von den verschiedenen Autoren bisher studierten Fällen nicht bemerkt worden. Eine große praktische Bedeutung kommt der Punktion weiterhin dann zu, wenn entschieden werden soll, ob die eingeschlagene Therapie zum Ziele führt, indem die charakteristische Umwandlung des Markes zum Erythroblastenmark wesentlich früher — bei großen Leberextraktdosen eventuell schon nach 24 Stunden — in Erscheinung tritt als das bisher bekannte erste Kriterium im peripheren Blut, die Reticulocytenkrise. Schließlich liegt der Wert der Methode auch auf negativem Gebiet. Da jede unbehandelte Perniciosa im veränderten Stadium mit der entsprechenden Markumwandlung einhergeht, erlaubt die Methode, bei negativem Markbefund auch bei unklaren Anämien die Diagnose Perniciosa auszuschließen. Demgegenüber muß betont werden, daß sich weder während der Vollremission noch in Frühfällen ohne Anämie ein charakteristischer Punktionsbefund erheben läßt.

e) Konstitutionelle hämolytische Anämie (hämolytischer Ikterus).

Der makroskopische Markbefund bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie entspricht der bei der Perniciosa beschriebenen Beobachtung. Das Mark läßt sich leicht aspirieren. Die Punktionsflüssigkeit ist dickflüssig, dunkelrot gefärbt und enthält viele dunkelrote Bröckchen, die zu Boden sinken. Fetttropfen fehlen. Die Zellzahlen liegen noch wesentlich höher als bei der perniziösen Anämie. In eigenen Fällen haben wir Werte bis zu 700000 pro Kubikmillimeter ermittelt, wobei die zahlreichen Gewebsbröckchen noch unberücksichtigt blieben.

Die schlagende Beweiskraft des perniziös-anämischen Markbildes kommt dem Befund des Icterus haemolyticus nicht zu. Trotzdem darf es für den Kenner bei Berücksichtigung gewisser Feinheiten als charakteristisch gelten. Der Markbefund der konstitutionellen hämolytischen Anämie erhält seine besondere Note durch die geradezu frappante Aktivität des erythroblastischen Systems, das hier in einem steten Kampfe gegen die ständig gesteigerte Blutzerstörung begriffen ist. Alle Autoren heben die starke Vermehrung des Erythroblastenanteils im Markbild hervor (WEINER und KAZNELSON, JAGIC und KLIMA, MAR-

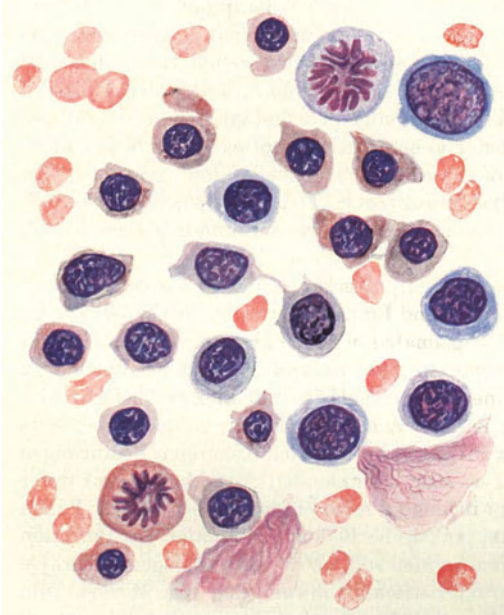


Abb. 8. Icterus haemolyticus. Markausstrich.

KOFF, DAMESHEK, LÖWINGER, TÖTTERMANN, DEWEERDT, eigene Beobachtungen). Der höchste bisher mitgeteilte Prozentsatz betrug in einem Falle 82%. Betrachtet man den Altersaufbau innerhalb des Erythroblastensystems, so findet man gewöhnlich ein Überwiegen der kleineren Normoblasten. Aber auch jüngere Makroblasten oder ganz junge, große, basophile Proerythroblasten sind absolut stark vermehrt. Hand in Hand damit geht ein auffälliger Reichtum an Mitosen. Megaloblasten fehlen stets, ebenso auch pathologische Riesenformen von Megalocyten und Neutrophilen (LÖWINGER). An den reiferen Normoblasten fällt ihr besonders kleiner Durchmesser auf (Mikronormoblasten) (s. Abb. 8). Auch zahlreiche nacktkernige Formen scheinen

charakteristisch zu sein. PICENA bemerkt daneben, daß die polychromatischen Normoblasten gegenüber den orthochromatischen stark vermehrt seien. Die Zahl der Reticulocyten ist naturgemäß stets stark erhöht. ROHR vermerkt dabei den schwer verständlichen Befund, daß die Reticulocytenzahl im Knochenmark niedriger sei als im peripheren Blut. Zur Erklärung seines Befundes gibt er an, daß die Blutreticulocyten abnorm fein gebaut seien, was offenbar Folge einer mangelhaften Ausreifung ist. Bei gesteigerter Erythropoese sollen sich diese Erythrocytenformen häufen und ein der tatsächlichen Neubildung nicht entsprechendes Ausmaß der Erythropoese vortäuschen. Kritisch möchten wir zu der Ansicht ROHRs, daß die Blutreticulocyten beim hämolytischen Ikterus einer mangelhaften Ausreifung unterliegen, bemerken, daß sie uns außerordentlich schwer beweisbar erscheint.

Interessant ist eine Mitteilung LÖWINGERS über den Einfluß der Milzexstirpation auf den geschilderten Markbefund. Er beschreibt, daß die Zahl der Makroblasten zurückgeht, die Bildung der Mikronormoblasten jedoch unbeeinflusst bleibt.

Bei einer anderen Form der hämolytischen Anämie, die wir hier kurz anschließen wollen, einer Methämoglobinämie, fand ROHR eine außerordentlich starke Vermehrung der Erythroblasten auf über 200% (nach der Zählung ROHRs bezogen auf die myeloischen Zellen) mit meist jüngeren basophilen Zellelementen. Reticulocyten fanden sich 630/100 im Knochenmark. Das retikuläre System war besonders gewuchert.

f) Polycythaemia vera.

Der makroskopische Befund ähnelt stark dem bei der perniziösen Anämie und dem Icterus haemolyticus beschriebenen Markbild. Das Mark ist leicht zu gewinnen, meist dickflüssig, rot, reich an Bröckchen. Die Zellzahlen sind hoch. Der gefärbte Ausstrich zeigt sich entsprechend zellreich. NÄEGELI beschreibt dabei eine Hyperaktivität des myelopoetischen und erythropoetischen Apparates mit gleichzeitiger Vermehrung der Riesenzellen. Eine sehr starke Normoblastose mit Auftreten von jugendlichen Formen bei Vermehrung der Myeloblasten und Megakaryocyten beobachteten WEINER und KAZNELSON. ZADEK weist darauf hin, daß die Hyperaktivität des erythropoetischen Systems gelegentlich stärker in Erscheinung tritt als beim Icterus haemolyticus. Auch dieser Autor betont ausdrücklich die Linksverschiebung im myelopoetischen System mit Vermehrung der Myelocyten und Promyelocyten sowie eine Zunahme der Riesenzellen, die jedoch nicht regelmäßig in Erscheinung tritt. Ähnliche Befunde wurden von MARKOFF, NORDENSON, DAMESHEK, PICENA und uns selbst erhoben. Wir konnten kürzlich in einem Falle mit 125% Hämoglobin und 8,56 Millionen Erythrocyten eine deutliche Vermehrung der eosinophilen und basophilen Myelocyten feststellen. Besonders auffällig war aber das häufige Vorkommen von mitotischen Teilungsformen der Erythroblastenreihe in einem Maße, wie wir es bisher noch nicht beobachten konnten. Die zahlreichen Mitosen sind unserer Ansicht nach der Ausdruck der Hyperaktivität, in der sich der rote Markanteil befindet. Abweichend von den oben erwähnten Autoren teilen ESCUDERO und VARELA mit, daß der prozentuale Altersaufbau im vermehrten roten Markanteil unverändert sei. ROHR legt Wert auf die Vermehrung der Normoblasten mit gleichzeitiger Erhöhung der Reticulocytenzahlen im Knochenmark. Von Bedeutung scheint uns die Mitteilung dieses Autors, daß gelegentlich auch in schweren Fällen die nachweisbare Vermehrung der Erythroblasten im Sternalmark sehr gering sein kann, was er dadurch zu erklären sucht, daß die Ausbreitung der Erythropoese weite frühere Fettmarkbezirke befällt und die Mehrleistung dabei weniger durch eine gesteigerte Produktionsgeschwindigkeit als durch eine quantitative Gewebsvermehrung zustande kommt.

Es ergibt sich aus den mitgeteilten Befunden, die sich im ganzen mit unseren eigenen Beobachtungen decken, daß bei der Polycythämie, wie schon aus dem hämatologischen Syndrom Polyglobulie, Leukocytose mit Linksverschiebung und Thrombocytose vermutet werden kann, die entsprechenden drei Generationssysteme des Knochenmarkes beteiligt sind. Über das Verhalten der Reticulumzellen liegen anscheinend bisher Beobachtungen nicht vor.

Zu diskutieren bleibt die Frage, ob es gelingt, mit Hilfe des Sternalbefundes Entscheidendes zur Differentialdiagnose Polycythämie und symptomatische Polyglobulie beizutragen. Nach DAMESHEK decken sich die Befunde bei beiden Zustandsbildern. ZADEK vermißt die Regelmäßigkeit der gesteigerten Erythro-

poese bei den Polyglobulien. MARKOFF hat das oben beschriebene Markbild nur bei der echten Polycythämie gesehen. Eine endgültige Klärung dieser Frage steht somit noch aus.

g) Erythroblastose (COOLEY).

Die am Lebenden erhobenen Knochenmarksbefunde bei der COOLEYSchen Krankheit bzw. der kindlichen Erythroblastenanämie (LEHNDORF) sind äußerst spärlich. Die Krankheit wird bekanntlich nur bei Mittelmeervölkern beobachtet. Die führenden Symptome sind Milztumor, hypochrome Anämie mit starker Anisocytose, Vermehrung der Reticulocyten und Auftreten atypischer Erythroblasten im peripheren Blut. Das Sternalpunktat zeichnet sich nach PINCHERLESS (zit. nach SCHULTEN) durch ein starkes Überwiegen atypischer Erythroblasten aus, das bis zu 90% gehen kann. In einem von unserem früheren Mitarbeiter PICENA mitgeteilten Fall (6jähriges Mädchen) betrug der Anteil der kernhaltigen roten Zellen 67,2%. Beobachtungen über die von pathologischer Seite beschriebenen Nester von großen schaumigen Zellen liegen bisher in Sternalpunktaten nicht vor. PANOFF beschreibt in neuester Zeit zwei Fälle und nimmt auf Grund seiner Sternalmarkbefunde an, daß nicht nur eine konstitutionelle Anämie mit vererbbarer fehlerhafter Erythropoese, sondern auch eine gestörte Reaktionsweise des Knochenmarkes vorliege, bei der noch nicht ausgereifte Erythroblasten im Knochenmark nicht mehr zurückgehalten werden.

h) Ovalocytose.

Die *Ovalocytose* oder *Elliptocytose*, eine einfach dominant vererbare Formanomalie der Erythrocyten, geht anscheinend mit einem charakteristischen Markbefund nicht einher. SCHILLING, der in einem Fall BERNHARDS eine Sternalmarkuntersuchung vorgenommen hat, sah einen normalen Erythroblastenbefund, ROTH und JUNG beschreiben elliptische Erythrocyten im *Mark*, berücksichtigen aber nicht, wie schon SCHULTEN hervorhebt, daß die meisten Erythrocyten des Sternalpunktates dem peripheren Blute entstammen. SCHATUM-HANSEN, der sich eingehend mit den Knochenmarksbefunden bei der Ovalocytose befaßt hat, betont, daß alle Erythroblasten und vitalgranulierten Erythrocyten kreisrund sind. Erst die reifen Erythrocyten nehmen aus Gründen, die bisher nicht bekannt sind, eine ovale Form an. Nach Ansicht des eben erwähnten Autors entstehen Formen wie die Sphärocyten und Sichelzellen auch erst im Stadium der Normocyten.

2. Erkrankungen des granulocytären und lymphatischen Systems.

a) Leukocytose und Leukopenie (Infektionskrankheiten).

Alle Infektionskrankheiten gehen mit Veränderungen im weißen Blutbild (Leukocytose, Leukopenie, Linksverschiebung) einher. Frühzeitig erhob sich nach Kenntnis der betreffenden Blutbilder die Frage nach den entsprechenden Markbefunden. Die Grundlage unserer heutigen Kenntnisse verdanken wir SCHILLING, der mit seinen Mitarbeitern BENZLER, BANTZ und YAMAMOTO systematische Untersuchungen an Mensch und Versuchstieren durchgeführt hat. Später haben sich mit der gleichen Fragestellung BARTA, TUSCHINSKY und KOTLARENKO, NORDENSON, ROHR, HENNING, MARKOFF, KLIMA u. a. befaßt.

SCHILLING hat als erster versucht, die Knochenmarksreaktionen bei Infektionen nach ihrer Intensität zu differenzieren. Er unterscheidet folgende Stadien:

1. ein *normales zellarmes Mark*, das hauptsächlich aus Segmentkernigen und Stabkernigen, Metamyelocyten sowie Myelocyten besteht;
2. ein *reifes neutrophiles Zellmark*, in dem vorwiegend die neutrophilen Myelocyten und ihre Übergänge bis zum reifen Segmentkernigen vermehrt sind. Die Granulocyten zeigen öfters toxische Schädigungen;
3. ein *unreifes neutrophiles zellreiches Mark*, das jugendliche neutrophile Myelocyten in erhöhter Menge enthält;
4. ein *reifes Promyelocytenmark*;
5. ein *unreifes Promyelocytenmark*;
6. ein *Myeloblastenmark*.

Unterstrichen werden die Befunde SCHILLINGs durch die Tierversuche seines Mitarbeiters YAMAMOTO, der beobachtete, daß bei Kaninchen, die mit virulenten Pneumokokken infiziert waren, das Knochenmark mit zunehmender Schwere der Erkrankung und mit Fortschreiten der Linksverschiebung im Blutbild schließlich bis zum promyelocytären Stadium umgebaut wurde. Eine ähnliche Einteilung der Reaktionstypen im Knochenmark bei Infekten gibt BARTA an. Er unterscheidet folgende 5 Reaktionsformen:

1. *Mäßige* Reaktion mit vielen reifen Zellelementen.
2. *Mittelstarke* Reaktion mit Vermehrung der Metamyelocyten, Stab- und Segmentkernigen.
3. *Starke* Reaktion mit Vermehrung der Myelocyten und Metamyelocyten.
4. *Sehr starke* Reaktion mit Vermehrung der Promyelocyten.
5. *Funktionshemmende* Reaktion bei zellarmem Mark mit vielen ungranulierten Elementen.

Wesentliche Abweichungen von diesen Befunden haben sich seither nicht ergeben. Das gilt auch für die Resultate NORDENSONs, der die ersten größeren Reihenuntersuchungen mit der Sternalpunktion durchgeführt hat. Er beobachtete, daß bei einfachen und vorübergehenden Leukocytosen ohne Linksverschiebung und Zellschädigung ein vom Normalen abweichender Markbefund vermißt werden kann. Wenn die Leukocytose mit Linksverschiebung einhergeht, findet man entweder ein normales Mark oder eine leichte regenerative Reaktion im Sinne einer mäßigen Linksverschiebung wie im Blut, die sich durch ein prozentuales Ansteigen der Myelocyten und Promyelocyten ohne Beteiligung der Myeloblasten verrät. Die übrigen Zellen des Markes nehmen an dieser Reaktion nicht teil. Für die Myelocyten und Promyelocyten nimmt NORDENSON hierbei einen Normalwert von 22% an. Steigt dieser Wert auf 25—28%, so spricht er von einer leichteren, bei über 30% von einer stärkeren Reaktion.

ROHR unterscheidet die Befunde bei akuten unkomplizierten von denen bei länger dauernden chronischen Infekten. Im ersten Falle findet er ein hyperplastisches Mark, das jedoch zum Unterschied von den Myelosen immer noch Fettgewebe aufweist. Der auffälligste Befund ist nach ihm der starke oder völlige Schwund der segmentkernigen Leukocyten. Das Mark ist überwiegend myelocytär. Die Myeloblasten sind nicht wesentlich vermehrt. Das Aussehen des Knochenmarkes ist uniformer als bei der chronischen Myelose. Diese Struktur fand ROHR bei Pneumonie, Sepsis und akuten Eiterungen. Bei länger dauernden chronischen Infekten sah ROHR das Mark ebenfalls zellreich, aber überwiegend stabkernig, d. h. weniger unreif. Diese Bilder wurden besonders bei Lymphogranulom, Lungentuberkulose und chronischen Eiterungen beobachtet. Das

Myelocytenmark bei akuten Infekten erklärt ROHR durch eine stark vermehrte Absonderung der reiferen Leukocytenformen, zum Teil aus einer vermehrten Neubildung der Myelocyten. Die erhöhte Anzahl der Stabkernigen bei chronischen Infekten hat ihre Ursache in einer weniger stürmischen Ausschwemmung der reiferen Formen.

Bei ganz akut einsetzenden Leukocytosen wie in der Agone findet ROHR das Mark gelegentlich auffallend arm an myeloischen Zellen.

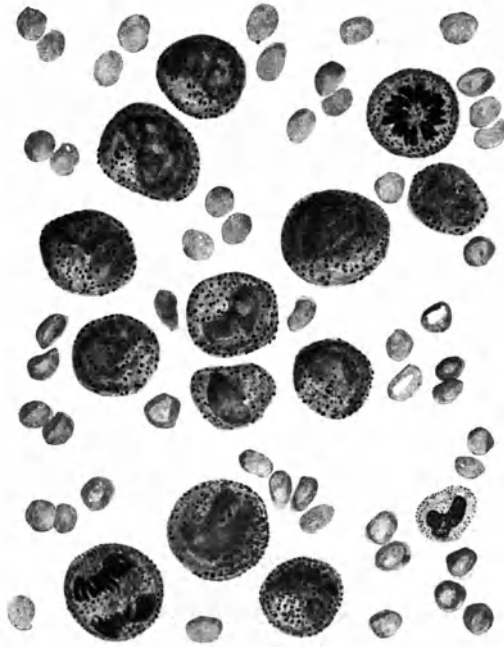


Abb. 9. Promyelocytenmark bei schwerer Pneumonie.

Auch die Befunde KLIMAS decken sich im wesentlichen mit den eben beschriebenen Beobachtungen. Dieser Autor hat seine Aufmerksamkeit auch den Plasma- und Reticulumzellen zugewandt. Bei Prozessen mit stärkerem Gewebsabbau fand er eine Vermehrung der in Phagozytose begriffenen Reticulumzellen. Bei chronischen Entzündungen (Tuberkulose, Aktinomykose) waren die Plasmazellen besonders vermehrt, die bei Tuberkulose oft tröpfchenförmige Einlagerungen im Protoplasma aufwiesen. Auch ROHR hat eine Zunahme der Reticulumzellen und Plasmazellen bei vielen Infektionen gesehen. MARKOFF beschreibt beim Typhus abdominalis eine Vermehrung der phagozytierenden Stromaelemente ohne Beteiligung der plasmacellulären Reticulumzellen.

Schließlich ist zu erwähnen, daß die toxischen Veränderungen der Leukocyten wie die bekannte toxische Granulation bereits im Mark, und zwar an den Myelocyten, nachweisbar sein können, wie aus den Mitteilungen verschiedener Autoren und eigenen Beobachtungen hervorgeht.

Nach unseren ausgedehnten Befunden brauchen sich harmlose und vorübergehende Infekte im Markbilde nicht auszuprägen. In anderen Fällen sieht man eine Vermehrung reifer Neutrophiler. Bei allen schweren Infekten setzt nun der charakteristische Reifungsverlust ein, der uns im Knochenmark immer wieder begegnet. Wir wählen diese Bezeichnung im Gegensatz zur Linksverschiebung des Blutes, da es sich um einen prinzipiell anderen Vorgang handelt. Fortlaufend nach der Schwere des Infektes trifft dieser Reifungsverlust Myelocyten, reife und unreife Promyelocyten. Ein fast reines Promyelocytenmark sahen wir wiederholt bei schwerer Pneumonie (s. Abb. 9). Zweifellos kommt bei schweren Infekten und einer entsprechenden individuellen Disposition auch einmal ein Myeloblastenmark vor, wofür die zahlreichen, im Anschluß an Infektionskrankheiten beschriebenen Fälle von Myeloblastenleukämie sprechen.

so z. B. nach Diphtherie (FRAENKEL und ULRICH), nach schwerer Polyarthrit (RIZZOW), nach Lymphogranulom (SKWORZOFF), nach Tuberkulose (ERKEL, HEMMERLING und SCHLEUSSING, GUTZENT und LUBARSCH, FUCHTNER), nach Paratyphus (KRUMMEL und STODTMEISTER) und nach Meningokokkenmeningitis (HENNING).

Man darf nach den bisherigen Erfahrungen wohl schließen, daß schwerere Infekte die Reifungsstörung in den jüngeren Altersklassen setzen. Ein Versuch, die verschiedenen Knochenmarksbefunde bei Infekten prognostisch auszuwerten, ist anscheinend bisher nicht gemacht worden. Zweifellos darf man jedoch nach unseren bisherigen Erfahrungen den Befund eines ausgesprochen unreifen Promyelocytenmarkes als prognostisch ernst werten. Die diagnostische Bedeutung der Sternalmarkuntersuchung bei Infektionskrankheiten ist gering, wenn man von der später noch zu schildernden Möglichkeit des Erregernachweises absieht.

Den Blutleukopenien, wie man sie z. B. bei gewissen Infektionskrankheiten vorfindet, kommt ein charakteristisches Markbild nicht zu. Wie SCHULTEN und ROHR mit Recht hervorheben, ist es bei dem heutigen Stand des Knochenmarkstudiums nicht möglich, einem Markausstrich anzusehen, ob er von einem Krankheitsfall mit Leukocytose oder Leukopenie stammt. Wesentlich ist daher die Frage nach dem Markbild bei Infektionen, unabhängig von der peripheren Leukocytenzahl. Am häufigsten sieht man bei schweren Infektionskrankheiten, die mit Leukopenie einhergehen, wie z. B. beim Typhus abdominalis, zellreiche Markbilder mit myelocytärer oder promyelocytärer Reifungsstörung. Im Gegensatz zu den bisherigen Anschauungen steht eine eben erschienene Arbeit von SCHNETZ und GREIF, die beobachtet zu haben glauben, daß bei Grippe der Blutleukopenie eine Markleukopenie parallel laufe. Erst in der späteren Genesungszeit sollen die Leukocyten des Sternalmarkes wieder auf normale Werte ansteigen. Qualitativ entspricht dem Blutbild die schon oben beschriebene promyelocytäre oder myelocytäre Markzusammensetzung. Der Gegensatz dieser Ergebnisse zu den bisherigen Beobachtungen scheint uns allerdings mehr in der Deutung der Befunde zu liegen, die von den früher bei Infektionskrankheiten erhobenen Markbildern nicht abweichen.

KAETHER will bei rheumatischen Erkrankungen prognostische Schlüsse aus der Zahl der Vitalgranulierten im Knochenmark ziehen. Im normalen Mark finden sich 15—20‰, bei niedrigeren Werten soll eine toxische Markschädigung durch den rheumatischen Infekt vorliegen. Bei den an sich starken Schwankungen der Vitalgranulierten können wir uns der Ansicht KAETHERS jedoch nicht ohne weiteres anschließen.

b) Eosinophilie.

Nach den bisher vorliegenden Befunden besteht im Knochenmark meistens eine Eosinophilie, wenn sie auch peripher nachweisbar ist, wie beim Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen, Wurmträgern usw. (TÖTTERMANN, ROHR u. a.). Bemerkenswert ist die Mitteilung BARTAS, daß die eosinophilen Zellen im Knochenmark beim Typhus abdominalis so gut wie niemals fehlen, trotzdem sie im Blute vermißt werden. Auch STORTI und FILIPPI berichten auf Grund ihrer Untersuchungen an 53 Typhusfällen, daß eine normale oder subnormale Zahl von Eosinophilen trotz des Fehlens im Blut ständig im

Mark nachweisbar ist. Schließlich weist ROHR darauf hin, daß man relativ oft reichlich Eosinophile im Mark beim Fehlen oder spärlichen Vorhandensein im Blute antreffen kann. Bedeutsam ist eine Beobachtung ALEXIEFFs, der bei Wurmträgern fast immer eine Knochenmarkseosinophilie auch dort vorfand, wo sie im Blute fehlte. Bei Kala Azar sah er eosinophile Elemente weder im Mark noch im peripheren Blut. Sie erschienen unter erfolgreicher Antimonbehandlung zunächst im Mark und erst später im Blute. Offenbar handelt es sich hier weniger um eine Störung der Zellbildung als um eine Hemmung der Ausschwemmung. BERTOLA und RAVETTA beschreiben das Auftreten reichlicher Eosinophilen im Mark bei Lungenabsceß, Asthma bronchiale und Pleuritis.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß NORDENSON in manchen Fällen ein Überwiegen der Eosinophilen im Blute gegenüber dem Vorkommen im Mark festgestellt haben will.

Zur Klärung über den Entstehungsort der Eosinophilen bei dem Krankheitsbild des flüchtigen eosinophilen Lungeninfiltrates nahm STAHEL an 6 Fällen Sternalpunktionen vor. Wie in der Lunge und im peripheren Blut fand sich stets eine deutliche Vermehrung der eosinophilen Leukocyten, die meist die Prozentzahl im Blut wesentlich überstieg. Daher nimmt STAHEL an, daß die Eosinophilen nicht in der Lunge, sondern im Knochenmark auf einen unbekanntem Reiz hin gebildet werden. Mit der Zunahme der Eosinophilie stellten sich auch degenerative Veränderungen der vermehrten Zellen im Blut und im Mark ein.

Entsprechende Untersuchungen über die basophilen Segmentierten liegen beim Menschen noch nicht vor. Im Tierversuch am Meerschweinchen beobachtete CERQUEIRA bei einer Vermehrung der Basophilen im strömenden Blut nach Injektion von Pferdeserum auch einen Anstieg der reifen und unreifen basophilen Elemente im Knochenmark.

c) Chronische myeloische Leukämie.

Daß die Sternalpunktion für die Diagnose der chronischen leukämischen Myelose nicht von wesentlicher Bedeutung sein kann, ergibt sich bereits aus der Sicherheit, mit der die Krankheit auch vom ungeübten Untersucher im Blutbild zu erkennen ist. Abgesehen davon scheint nach den bisherigen Erfahrungen das Markbild keinen Befund zu liefern, der irgendwie als kennzeichnend anzusprechen wäre. Schon BARTA schreibt, daß er das Markbild chronischer Leukämien nicht von dem bei Infektionen vorkommenden Befund unterscheiden könne. In ähnlicher Weise äußern sich NORDENSON, MERVE, MARKOFF, SCHULTEN HENNING u. a. Demgegenüber haben mehrere Autoren (JAGIĆ und KLIMA, YOUNG und OSGOOD u. a.) die Meinung vertreten, daß der Markuntersuchung doch eine gewisse Bedeutung zuzumessen sei. So führen KLIMA und SEYFRIED mehrere Fälle an, bei denen das klinische Bild und der Blutaussstrich eine sichere Diagnose nicht zuließen. Durch die Sternalpunktion konnte dagegen die Leukämie festgestellt werden, da die beiden Autoren der Ansicht sind, im Markbefund eine echte Leukämie von der myeloischen Reaktion unterscheiden zu können.

Das Mark ist leicht zu gewinnen und gewöhnlich ausgesprochen dickflüssig. Im Punktat sieht man bereits makroskopisch zahlreiche Gewebsbröckelchen von graugelblicher Farbe, die zu Boden sinken. Größere Fetttropfen auf dem

Flüssigkeitsspiegel fehlen. Im Ausstrich fällt zunächst der Zellreichtum auf. Die Peroxydasereaktion zeigt, daß die Zellvermehrung fast ausschließlich auf einer gewaltigen Hyperplasie des myeloischen Systems beruht, was bereits EHRlich gezeigt hat. Noch deutlicher kann man den Zellreichtum des Markes beurteilen, wenn man die eingebetteten Gewebsbröckchen in Schnittpräparaten betrachtet, die ein diffuses Zellmark ohne Fettlücken zeigen.

Im allgemeinen gilt nach unseren Erfahrungen die Regel, daß bei der chronischen leukämischen Myelose das Blutbild als Spiegel des Markbildes aufgefaßt werden darf. Über das Stadium des Falles und die nähere Prognose lassen sich dieselben Hinweise, die man aus dem Blutbild erhält, auch aus der Betrachtung des Markbildes gewinnen. So findet man in relativ günstigen Fällen bei gutem Allgemeinzustand ohne wesentliche Anämie im Knochenmark eine Verschiebung der Granulocyten nach links, wobei besonders die Myelocyten vermehrt sind. Die Myeloblasten bleiben von diesem Vorgang zunächst völlig unberührt (NORDENSON, HENNING, KLIMA). Auffällig sind meistens die großen Mengen von eosinophilen und basophilen Myelocyten, die häufig unreife und reife Granula nebeneinander in einem Zelleib enthalten. Zahlreiche Mitosen beweisen, daß die gesamten Zellen sich in reger Teilung befinden. Eine Vergrößerung der Granulation fehlt, eine Tatsache, die für die Unterscheidung von infektiösen Reaktionen des myeloischen Systems von Bedeutung ist.

Der rote Markanteil ist stets relativ zurückgedrängt, bekanntlich erklärt man die bei chronischen Myelosen auftretenden Anämien durch das Überwuchern des granulocytären Markanteiles. In seltenen Fällen (sog. Erythroleukämien) kann allerdings der erythroblastische Apparat hyperplastisch gefunden werden.

Die Angaben über die Zahl der Megakaryocyten widersprechen sich. So beschreibt DAMESHEK auffallend viele Riesenzellen. ROHR gibt an, daß die Megakaryocyten bald spärlich, bald vermehrt gefunden werden. Nach eigenen Erfahrungen hängt die Menge der Riesenzellen vom Einzelfall, vielleicht vom Krankheitsstadium ab, eine Meinung, die auch SCHULTEN teilt, wenn er schreibt, daß es sich bei zahlreichen Megakaryocyten um Frühstadien handele, die bekanntlich mit einer peripheren Plättchenvermehrung einhergehen können. HELLY gibt an, bei Sektionen geschädigte Riesenzellen gefunden zu haben. KLIMA bemerkt das Überwiegen von unreifen und Teilungsformen.

Die Progredienz des Krankheitsgeschehens ergibt sich im Knochenmark wie im Blutbild aus dem Ansteigen der Myeloblastenzahlen. Wahrscheinlich geht dem Anstieg der Myeloblasten eine relative Vermehrung der Promyelocyten voraus, wie das KLIMA beschreibt. Jedenfalls fällt diese Erscheinung durchaus in den Rahmen eines fortschreitenden Reifungsverlustes, wie er uns von anderen Knochenmarksreaktionen vertraut ist. In Endstadien kann schließlich eine rein myeloblastische Umwandlung des Markes eintreten, die dann ganz dem Myeloblastenmark der akuten Leukämie entspricht. In solchen Stadien fallen zahlreiche pathologische Formen wie monocytoide Paramyeloblasten und Mikromyeloblasten auf.

Über das Verhalten der Reticulumzellen, Plasmazellen und Lymphocyten schweigen sich die Autoren in seltener Einstimmigkeit aus. Das beruht wohl darauf, daß die genannten Zellarten bei der myeloischen Hyperplasie zahlenmäßig stark zurücktreten. ROHR weist mit Recht darauf hin, daß bei Leukämien mit hohen Leukocytenzahlen im Blute die Beurteilung des Markausstriches

mit Zurückhaltung zu geschehen hat, wobei zu berücksichtigen ist, daß viele im Punktat nachweisbare Zellen aus dem peripheren Blut stammen. Man soll in derartigen Fällen zur Beurteilung vor allem zusammenhängende Zellnester heranziehen, die reichlich blutfremde Elemente wie Normoblasten, Megakaryocyten und Reticulumzellen enthalten.

Alle Autoren sind sich einig in der Erfahrung, daß sich aus dem Markbefund keinerlei Anhaltspunkte für die periphere Leukocytenzahl erheben läßt. Daraus ergibt sich, daß das Markbild für leukämische und aleukämische Formen der chronischen Myelose weitgehend gleichartig gebaut ist.

Für die chronische aleukämische Myelose läßt sich aus dieser Erfahrung a priori schließen, daß der Untersuchung des Markbildes eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommen muß. Bekanntlich bieten die chronischen aleukämischen Myelosen diagnostisch oft erhebliche Schwierigkeiten, wenn sie außer einem Milztumor und einer mäßigen Anämie keine charakteristischen Veränderungen im weißen Blutbild aufweisen. In solchen Fällen sollte man stets die Sternalpunktion ausführen, wenn man auch nicht erwarten darf, aus dem Studium des Markbildes einen schlagenden Beweis für das Vorliegen einer Leukämie zu erhalten. Immerhin wird der Befund einer starken myeloischen Hyperplasie, wie wir ihn oben gekennzeichnet haben, die Diagnose einer aleukämischen Myelose stützen können, insbesondere wenn er sich mit dem Nachweis einer myeloischen Metaplasie in der Milz (Milzpunktion) kombiniert.

KLIMA hat jüngst geltend gemacht, daß nicht alle Fälle, die hämatologisch als aleukämische Myelose imponieren, wirklich zu dieser Krankheitsgruppe zu zählen sind. Aus der Erfahrung, daß ihm — die Methode ist nicht mitgeteilt — bei wiederholtem Versuch die Sternalpunktion mißlang, schließt er auf schwerwiegende Markveränderungen im Sinne einer Osteosklerose. Milztumor und Ausschwemmung von unreifen Zellen sind nach seiner Meinung hier nicht Ausdruck eines leukämischen Krankheitsgeschehens, sondern der vikariierenden extramedullären Blutbildung. Führt man in solchen Fällen die Röntgenbestrahlung aus, so werden diese letzten Reserven zerstört. Es liefert also nach den Befunden KLIMAs, deren Bestätigung durch andere Autoren noch aussteht, möglicherweise die Sternalpunktion Anhaltspunkte für die Indikation zur Strahlentherapie, indem gefordert werden muß, daß nur solche Fälle bestrahlt werden dürfen, die tatsächlich eine Hyperplasie des Granulocytengewebes aufweisen.

Unter Röntgenbestrahlung sinkt die Menge der Granulocyten im Mark ab, während die Erythroblastenquote ansteigt, wie jüngst PICENA in einem Falle nachweisen konnte.

d) Akute Myeloblastenleukämie.

Für die leukämische Form der akuten Myelose ist die Sternalpunktion praktisch entbehrlich, da ebenso wie bei der chronischen leukämischen Myelose die Betrachtung des Blutaussstriches genügt, um die Krankheit sicher zu erkennen. Trotzdem möge der Markbefund hier geschildert werden, einerseits weil er wesentlich zur Vervollständigung unserer Kenntnisse über die pathologischen Markreaktionen beiträgt, andererseits weil er mit dem praktisch wichtigen Markbefund bei der aleukämischen Form identisch ist.

Die Punktion gelingt gewöhnlich leicht. Im Gegensatz zur chronischen Myelose ist uns wiederholt aufgefallen, daß sichtbare Markbröckchen im Punktat

fehlten. Letzteres zeigte vielmehr häufig makroskopisch die Eigenschaft des Blutes, war also dünnflüssig und fettfrei. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man im Gegensatz zu der makroskopischen Beschaffenheit so gut wie immer ein sehr zellreiches Mark, das seine Note durch die überwältigende Masse der Myeloblasten erhält, gegenüber denen alle anderen Zellgruppen völlig in den Hintergrund treten (s. Abb. 10).

Die normalen Myeloblasten, wie sie uns in Markausstrichen von Gesunden begegnen, lassen sich nur in der Minderheit der Fälle im Punktat nachweisen. Es sind jene bereits früher geschilderten großen rundlichen Zellen mit großem rundem oder ovalem lockerem Kern, der gewöhnlich mehrere gut erkennbare lichtblaue Nukleolen mit schmalen, blauem, ungranuliertem Protoplasma enthält. Mitosen sind zahlreich. Der Hiatus leucaemicus ist fast immer ausgesprochen, man sieht also neben den undifferenzierten Stammformen vereinzelte gelapptkernige Neutrophile.

In der Mehrzahl der von uns in den letzten Jahren beobachteten Fälle fand sich peripher und im Mark jene pathologische Abart der Myeloblasten, die NÄGELI als Paramyeloblasten be-

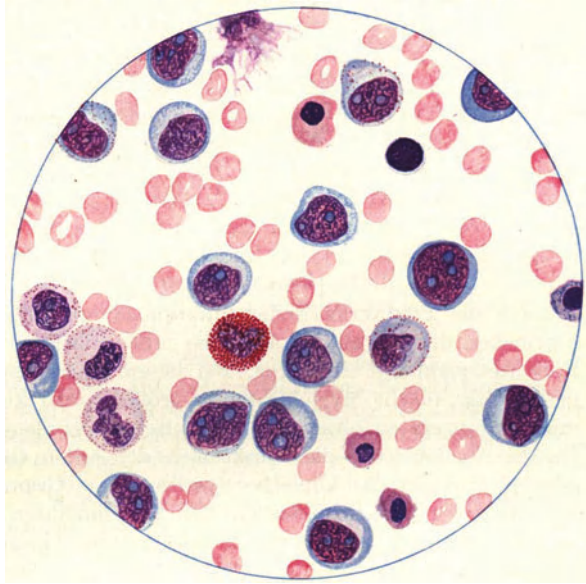


Abb. 10. Subakute aleukämische Myelose. Markausstrich.

zeichnet hat und die wir wegen ihrer großen Ähnlichkeit mit Monocyten „monocytoide“ Myeloblasten nennen. Sie unterscheiden sich von den normalen Myeloblasten durch die Polymorphie der Kerne, die deutlich gebuchtet, meist sogar plump gelappt sind. Pathologische Reifungsvorgänge sind unverkennbar, sei es, daß die Kernstruktur dichter wird, sei es, daß die Basophilie des Protoplasmas an Tiefe verliert oder daß eine leichte azurophile Progranulation auftritt. Nach unserer Meinung handelt es sich hier um die Fälle, wie sie in großer Reihe in der Literatur, besonders in der amerikanischen, als Monocytenleukämie beschrieben worden sind. Auch KRACKE und GARVER haben bei 49 sog. Monocytenleukämien festgestellt, daß der größte Teil dieser Erkrankungen als echte Myelose endet. Der Ausfall von Peroxydasereaktion in diesen Zellen ist wechselnd, stets findet sich aber wenigstens ein gewisser Prozentsatz der geschilderten Zellen, die Ferment beherbergen, wenn man die Reaktion auch häufig nur schwach und nur in gewissen Protoplasmaarealen ausgeprägt findet (s. Abb. 10).

Auch degenerative Veränderungen der pathologischen Myeloblasten sind häufig. Vakuolisierung des Protoplasmas und Kernes, Pyknose des Kernes,

die am deutlichsten in den Mikromyeloblasten nachweisbar ist, gehören hierher. Eigenartig wirkt auch die amitotische Teilung, die man an pathologischen Myeloblasten gelegentlich antreffen kann. Überwiegen die Mikromyeloblasten, so ist auf den ersten Blick eine Verwechslung mit kleinen Lymphocyten möglich. Die genauere Betrachtung eines Peroxydasepräparates wird meist vor diesem Fehler schützen.

Wie schon oben erwähnt wurde, treten gegenüber der Masse der Myeloblasten die Erythroblasten, Riesenzellen, Plasmazellen und die Elemente des Stützgewebes so stark zurück, daß man mitunter längere Zeit suchen muß, um die spärlichen Zellindividuen zu entdecken. Aus diesem Überwuchern der Myeloblasten erklärt sich zweifellos die schwere Anämie und thrombopenische Blutungsneigung, die der Krankheit in der Peripherie ihren Stempel aufdrückt.

Wie ist diese myeloblastische Umwandlung des Markes zu erklären? Nach der von HENNING früher mitgeteilten Auffassung handelt es sich um eine typische, hier bereits wiederholt geschilderte Markreaktion, den Reifungsverlust, der um so ernster anzusehen ist, je tiefer die vom Reifungsverlust betroffene Zellgruppe in der Entwicklungsreihe steht. In diesem Sinne muß man die prognostisch ernsteste Markreaktion dann annehmen, wenn die einseitige Funktionsstörung an den Myeloblasten ansetzt und diese jüngsten Zellen unter völliger Aufgabe ihrer normalen Reifungstendenz sich einer überstürzten Teilung hingeben, dadurch die Produktion reifer funktionsfähiger Granulocyten verhindern, die Fettlücken der Markhöhle ausfüllen und schließlich den Erythroblasten- und Riesenzellenapparat erdrücken. Bei diesem Prozeß bleibt es für den Organismus gleichgültig, ob die Myeloblasten in größerer oder kleinerer Menge in das strömende Blut geraten, ob also ein leukämisches oder aleukämisches Blutbild besteht. Da die Myeloblasten die Funktionen der reifen Granulocyten nicht erfüllen können, entsteht das klinische Syndrom des „Granulocytendefektes“ in Form der nekrotisierenden Prozesse auf den Schleimhäuten des Mundes, der Nase, des Darmes, am After sowie am weiblichen Genitale. Thrombopenische Hämorrhagien und Anämie gesellen sich infolge der Schädigung des Riesenzell- und Erythroblastenapparates hinzu. Mit dem Blute gelangen die Myeloblasten in alle Organe, wo sie ihre rasante Zellteilung fortsetzen. Daher findet man autoptisch bei entsprechendem Suchen nahezu überall Infiltrate, die aus solchen Zellen aufgebaut sind. Die Infiltrate halten sich, wie uns das bei den chronischen myeloischen und lymphatischen Leukämien geläufig ist, nicht mehr an gewisse Gewebssysteme.

Schon bei Schilderung des Perniciosamarkbefundes haben wir auf die Ähnlichkeit mit den Beobachtungen bei der akuten Leukämie hingewiesen. In beiden Fällen handelt es sich um einen Reifungsverlust, der an den entsprechenden jüngsten Stufen der Entwicklungsreihe ansetzt. Die Ähnlichkeit der Befunde hat sogar dahin geführt, daß die Markveränderung bei der Perniciosa von keinem Geringeren als NAEGELI zunächst als Myeloblastenmark gedeutet wurde. Nachdem wir nun bei der Perniciosa in dem antianämischen Leberprinzip einen wirksamen Stoff besitzen, der den Reifungsverlust der Erythrogonien schlagartig aufhebt und sie gleichzeitig in die normale Reifungsbahn zwingt, hat HENNING die Vermutung ausgesprochen, daß man ein ähnliches Geschehen auch bei der akuten Myeloblastenleukämie erwarten dürfe, um so mehr als einige, wenn auch sehr seltene Fälle von geheilter Myeloblastenleukämie existieren (NAEGELI, mitgeteilt durch W. GLOOR, HERZ, NYIRI,

GELDERMANN). Genau so beweiskräftig, weil sie die Ähnlichkeit mit dem Verlauf der unbehandelten Perniciosa noch unterstreichen, sind langdauernde Remissionen, die bei akuter Leukämie beschrieben werden (NAEGELI, PAROULEK, FONTANA, HENNING, LAMBIN [mündliche Mitteilung]). Das Myeloblastenmark kann sich in der Remission genau wie bei der perniziösen Anämie völlig zurückbilden und einem normalen Markaufbau Platz machen (HENNING). Diese Tatsachen erscheinen uns als neues Material für die prinzipielle Abtrennung der akuten Myeloblastenleukämie von der chronischen leukämischen Myelose.

Während die Sternalpunktion bei der leukämischen Form der akuten Leukämie praktisch entbehrlich ist, feiert die Methode Triumphe auf dem Teilgebiet der aleukämischen Formen akuter und subakuter Leukämien, deren Erkennung bei spärlicherem Vorkommen von Myeloblasten im Blute oft schwer fällt. An Krankheitsbildern, die in solchen Fällen differentialdiagnostisch gegeneinander abzugrenzen sind, kommen die akute und subakute aleukämische Myelose, die Knochenmarkscarcinose, die Panmyelophthise und die aleukämische Lymphphadenose in Betracht. Das Markbild zeichnet sich auch hier durch die oben beschriebene eindrucksvolle myeloblastische Umwandlung aus. Fälle von akuter bzw. subakuter aleukämischer Myelose mit hochgradiger Leukopenie, deren Sicherstellung durch die Sternalpunktion erfolgte, wurden von HENNING, KLIMA und SEYFRIED, SABRAZÈS und SARIC u. a. beschrieben. Ein jüngst von uns beobachteter Fall sei hier kurz wiedergegeben.

Eine 68jährige Frau erkrankte unter hohem Fieber, zunehmender Blässe, ausgedehnter hämorrhagischer Diathese der Haut und mäßiggradigem Milztumor. Klinisch fand sich bei einer schweren Anämie von 31 % Hb. und 1,2 Millionen Erythrocyten eine Leukopenie von 3000 Leukocyten mit Vorherrschen von großen monocytoiden Zellen mit rauchblauem, zart azurophil granuliertem Protoplasma und lockeren plump gelappten Kernen. Die Zellen waren teilweise leicht oxydasepositiv. Die Sternalpunktion lieferte ein sehr zellreiches Mark, das fast ausschließlich aus Myeloblasten bzw. ganz jungen Promyelocyten mit eben beginnender azurophiler Granulation bestand.

Wenn wir die akute Leukämie als Reifungsstörung der Myeloblasten auffassen, so entfällt die Notwendigkeit, die akute Leukämie von den sog. myeloblastischen Reaktionen abzugrenzen, wie sie von NAEGELI und ROHR, STODTMEISTER u. a. beschrieben worden sind. Allem Anschein nach hat man aus theoretischen Gründen von myeloblastischen Reaktionen dann gesprochen, wenn sie in Heilung ausgingen. Das paßte vor allem zu der NAEGELISCHEN Vorstellung, daß die akute Leukämie mit der chronischen im wesentlichen identisch sei. Da nun bei der chronischen Leukämie erfahrungsgemäß Heilungen nicht vorkommen, mußten akute leukämischè Zustände, die ausheilten, aus Gründen der Anpassung an das aufgestellte System anders benannt werden, trotzdem sie sich im Krankheitsstadium nicht von einer akuten Leukämie unterschieden. Die Heilung allein scheint uns kein diagnostisches Merkmal zu sein. Sie unterstreicht im Gegenteil unsere oben wiedergegebene Auffassung, wonach wir die akute Leukämie als eine reversible, d. h. prinzipiell heilbare Reifungsstörung im Knochenmark auffassen.

Der Befund eines Myeloblastenmarkes spricht nach unserer Auffassung stets für eine akute Leukämie. Auch KLIMA äußert die gleiche Meinung, wenn er schreibt, daß er nie eine Myeloblastose des Markes bei anderweitigen Zuständen beobachten konnte. Die engen Beziehungen der akuten Leukämie zur Agranulocytose bzw. Panmyelophthise werden uns weiter unten beschäftigen.

e) Chronische lymphatische Leukämie.

Die chronische leukämische Form der Lymphadenose läßt sich so leicht im Blutbild erkennen, daß von einer praktischen Bedeutung der Sternalpunktion in diesen Fällen nicht gesprochen werden kann.

Das Sternalmark zeigt außerordentlich typische Veränderungen. Die Angabe ROHRs, daß es gerade bei weit fortgeschrittener Erkrankung oft nur mit Mühe gelingt, Mark zur Untersuchung zu erhalten, und daß man sich dabei oft mit

dem Kanüleninhalt begnügen muß, können wir nicht bestätigen. Die Unterschiede beruhen wahrscheinlich auf der Verschiedenheit der Punktionsmethoden. Das gewonnene Punktat ist in der Regel dickflüssig, fettarm und von graurötlicher Färbung.

Der Ausstrich entspricht in der Regel völlig dem Blutbild. Man muß sich, wie ROHR mit Recht hervorhebt, bemühen, nur reines Markgewebe zu beurteilen, um irreführende Störungen durch Blutbeimengungen zu vermeiden. Die Ausstriche sind zellreich und zeigen das monotone Bild der lymphatischen Umwandlung mit vorwiegend reifen kleineren Lymphocyten, die nur von spärlichen größeren und jüngeren Elementen mit lockeren Kernen und Nukleolen durchsetzt sind. Charakteristisch sind die GUMPRECHTSchen Kernschatten, die für die erhöhte Fragilität jüngerer lymphatischer Elemente sprechen. Zwischen

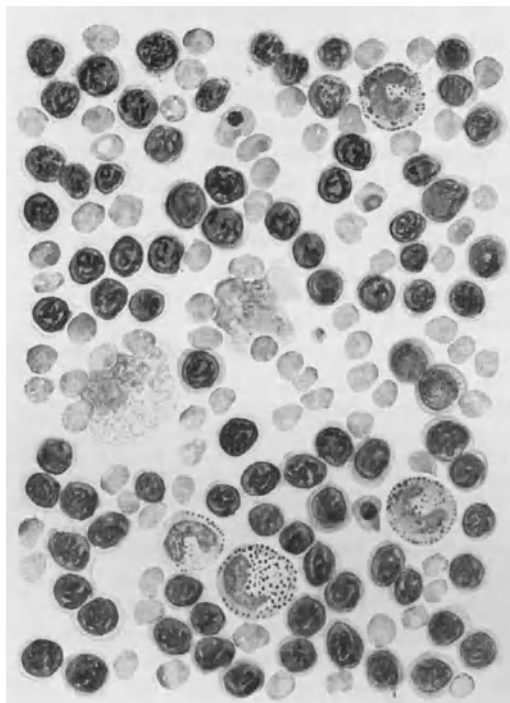


Abb. 11. Aleukämische Lymphadenose. Markausstrich.

den Lymphocyten findet man nur vereinzelt myeloische und erythroblastische Elemente. ROHR erwähnt außerdem für manche Fälle zahlreiche Fettzellen, die oft nur noch aus dem Kern bestehen und die, wie er glaubt, infolge der Zellhypoplasie einer Inaktivitätsatrophie anheimgefallen sind (s. Abb. 11).

Diese Angaben gelten für die klinisch ausgeprägte generalisierte chronische leukämische Lymphadenose. In weniger fortgeschrittenen Fällen ist das Knochenmarksbild nicht von der beschriebenen lymphatischen Monotonie, man findet meist nur eine deutliche Vermehrung der Lymphocyten bis zu etwa 50%.

Eine größere Beachtung verdient die Sternalpunktion in der Diagnostik der aleukämischen Formen chronischer Lymphadenosen, deren Sicherstellung gerade in Frühfällen hämatologisch bekanntlich nicht selten auf große Schwierigkeiten stößt, wenn Drüsenschwellungen fehlen, wenn nur ein kleiner Milztumor nachweisbar ist und im Blutbild nur eine relative Lymphocytose vorhanden ist. In solchen Fällen kann die Sternalpunktion mit einem Schlage das Bild klären,

indem sie die lymphatische Metaplasie des Markes oder mindestens eine stark erhöhte Lymphocytenzahl im Knochenmark ergibt. Für den praktischen Gebrauch darf man behaupten, daß die typische Umwandlung des Sternalmarkes immer zu erwarten ist. Ausnahmen dürfen jedoch nicht verschwiegen werden, da bekannt ist, daß die chronische leukämische Lymphadenose in den Frühstadien zunächst rein regionär auftritt und erst später auf das gesamte lymphatische Gewebe wie auf das Knochenmark übergreift. Tatsächlich sind auch Fälle beschrieben worden, in denen die lymphatische Metaplasie des Markes fehlte, so z. B. von WEINER und KAZNELSON, NORDENSON und SCHULTEN. Auch KLIMA und SEYFRIED haben analoge Fälle mitgeteilt. ROHR hat bei aleukämischen Formen mit großen Drüsenschwellungen im Mark vereinzelt große Lymphknötchen nachgewiesen.

f) Akute lymphatische Leukämie.

Über das Vorkommen der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen soll hier nicht diskutiert werden. Von der NAEGELISCHEN Schule wird die Krankheit, jedenfalls beim Erwachsenen, abgelehnt. In Übereinstimmung damit erweist sich nach eigenen Erfahrungen die überwältigende Mehrzahl aller akuten Leukämien als sicher myeloblastisch. Subakute Formen mit reichlich jugendlichen Elementen im Blute und einem Verlauf, der sich nur über Monate hinzog, haben wir jedoch wiederholt gesehen. Auch in diesen Fällen entspricht das Markbild dem Blutbefund, gleichgültig, ob es sich um leukämische oder aleukämische Formen handelt. Man sieht im zellreichen Markausstrich auffällig viele GUMPRECHTSCHKE Kernschatten, gelapptkernige Elemente, Riederformen und viele amitotische Teilungen. Mitosen sind selten, was wir in Übereinstimmung mit NORDENSON, SCHULTEN und KLIMA beobachten konnten. Über die im Kindesalter vorkommenden akuten Lymphadenosen, wie sie jüngst von WILLI beschrieben worden sind, fehlen uns eigene Erfahrungen. Die von ihm erwähnten Paralymploblasten ähneln stark den Paramyeloblasten der akuten Myelose. ROHR hält die Zugehörigkeit dieser Zellen zum lymphatischen System noch nicht für bewiesen.

Faßt man die Ergebnisse der Sternalpunktion bei den Lymphadenosen zusammen, so ergibt sich, daß die beweisende lymphatische Metaplasie im allgemeinen anzutreffen ist, was für die aleukämische Form von besonderer Wichtigkeit ist. Auch in den Frühfällen wird die Zahl der Lymphocyten im Mark meist bereits stark erhöht sein. Die lymphatische Metaplasie klärt auch dann die Diagnose, wenn klinisch das Bild einer aplastischen Anämie oder einer Agranulocytose vorliegt. Die seltenen Fälle, in denen die lymphatische Umwandlung des Markes fehlt, können den diagnostischen Wert der Methode nicht ernstlich beeinträchtigen, wenn man auch einräumen muß, daß einem negativen Markbefund nicht jene schlagende Beweiskraft zukommt, die wir z. B. bei der perniziösen Anämie kennen gelernt haben.

g) Plasmazellenleukämie.

Sternalmarkbefunde bei der seltenen Plasmazellenleukämie liegen aus leicht verständlichen Gründen nur in geringer Anzahl vor. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Systemaffektion der blutbildenden Organe, die in größerer oder geringerer Anzahl die als Plasmazellen beschriebenen Elemente enthalten.

Wahrscheinlich bestehen enge Zusammenhänge mit dem anderen Krankheitsbild, bei dem die Sternalpunktion ebenfalls Plasmazellen zutage fördert, dem multiplen Myelom.

FLEISCHACKER und KLIMA, die über zwei Fälle von Plasmazellenleukämie berichteten, schließen sich auf Grund ihrer Befunde der früher schon vor der Ära der Sternalpunktion von NAEGELI und anderen geäußerten Ansicht an, daß das Myelom wie die Plasmazellenleukämie nur verschiedene Ausdrucksformen eines einheitlichen Krankheitsgeschehens darstellen. Beide Kranke wiesen einen Leber- und Milztumor, geringfügige Lymphdrüenschwellungen und eine zunehmende Anämie und Thrombopenie auf. Bei mehrfach vorgenommener Sternalpunktion fand sich stets als vorherrschender Zelltyp die Plasmazelle, die sich nach Ansicht KLIMAs von der später beschriebenen Myelomzelle durch fortgeschrittene Reifung auszeichnet.

Wir selbst hatten in der letzten Zeit Gelegenheit, auch einen Fall von Plasmazellenleukämie näher zu studieren, den KEILHACK eingehend beschreiben wird. Wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes soll auch hier kurz darauf eingegangen werden. Bei dem kyphoskoliotischen Patienten, der klinisch außer einer sekundären Anämie und einer hochgradigen Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie einer allgemeinen subjektiven Schwäche keinen pathologischen Befund aufwies, ergab die hämatologische Untersuchung eine Leukocytenvermehrung auf 29000 Zellen, die vorwiegend auf dem Vorhandensein von lymphocytenähnlichen, etwa 15μ im Durchmesser betragenden Elementen beruhte. Der Kern war rund, lag oft exzentrisch und zeigte meist einen deutlichen perinukleären Hof. Das Plasma war relativ breit und tief basophil gefärbt. Nukleolen und Vakuolen waren in der Einzahl wie Mehrzahl in vielen Fällen nachzuweisen. Auf Grund dieses Befundes wurde eine Ausschwemmung von Plasmazellen vermutet, jedoch waren die Elemente nicht so typisch, daß die sichere Diagnose „Plasmazellenleukämie“ gestellt werden konnte. Die daraufhin durchgeführte Sternalpunktion erbrachte uns den Beweis der Richtigkeit dieser Vermutung, da das Punktat sich vorwiegend aus den im Blut bereits nachgewiesenen Elementen zusammensetzte, die ausnahmslos den Charakter der oben beschriebenen typischen Plasmazellen zeigten. Gegenüber den sog. Myelomzellen waren sie deutlich etwas kleiner, ihr Durchmesser betrug $15-20\mu$, im übrigen waren sie jedoch nicht von ihnen zu unterscheiden. Dabei fanden sich eine ganze Reihe von mehrkernigen Zellen. Die Sektion bestätigte die klinische Diagnose durch den Nachweis von Plasmazelleninfiltraten in sämtlichen Knochenmarksräumen und in zahlreichen Organen.

Die wenigen beschriebenen Fälle beweisen die diagnostische Überlegenheit der Sternalpunktion gegenüber anderen hämatologischen Untersuchungsmethoden auch bei dem seltenen Krankheitsbild der Plasmazellenleukämie. Die durch die Punktion bei Myelom und Plasmazellenleukämie festgestellte Übereinstimmung im histologischen Aufbau des Knochenmarkes läßt enge Beziehungen der beiden Krankheitsbilder annehmen.

h) Mononucleosis infectiosa.

Ob es sich bei den verschiedenen Krankheitsbildern, die als *Mononucleosis infectiosa*, lymphoidzellige Angina, lymphatisches Drüsenfieber bezeichnet werden, um eine einheitliche Erkrankung handelt, ist ungewiß. Eigene Erfah-

rungen größeren Ausmaßes über die epidemisch auftretende Form des kindlichen Drüsenfiebers fehlen uns. Die hier zu schildernden Befunde beziehen sich auf die akut unter Angina, Fieber, Milztumor und Drüsenschwellungen verlaufenden Erkrankungen des jugendlichen Erwachsenen, die so gut wie immer günstig verlaufen und bei denen man im Blute eine mäßiggradige Leukocytose mit starker Vermehrung großer monocytoider Zellen antrifft. Wichtig ist klinisch das Fehlen einer Anämie und einer Thrombopenie.

Als charakteristischen Knochenmarksbefund bei dieser Krankheit hat HENNING das Fehlen der pathologischen monocytoiden Zellen des Blutes im Knochenmark beschrieben bzw. festgestellt, daß sie dort nur entsprechend der Blutbeimengung vorkommen. ROHR, SCHULTEN und KLIMA haben diesen Befund bestätigt. In Übereinstimmung mit HENNING findet KLIMA eine Linksverschiebung der Granulocyten, wie sie als uncharakteristische Markreaktion auch bei anderen fieberhaften Prozessen beobachtet wird. GINGOLD schließt aus dem Befund eines Promyelocytenmarkes bei einer Blutmonocytose auf genetische Zusammenhänge zwischen den Promyelocyten des Markes und den Monocyten im Blut. Im Gegensatz zu diesen Befunden teilen MARKOFF sowie FREEMAN eine Übereinstimmung zwischen Mark- und Blutbild mit. Zu der Publikation FREEMANs, die von verschiedenen Autoren im erwähnten Sinne zitiert sind, ist folgendes zu bemerken. Der Autor beschreibt eine hochgradige Lymphocytose von zum Teil unreifen Zellen im Markausstrich. Wie die Obduktion ergab, handelte es sich jedoch in seinem 2. Falle, der im Markausstrich 76,5% unreife Lymphocyten enthielt, um eine Leukämie. Weitere in der Literatur gefundene Lymphocytosen können sich, wie schon ROHR hervorhebt, daraus erklären, daß der betreffende Autor die Lymphocyten des beigemengten Blutes mitgezählt hat. Man muß in derartigen Fällen immer bestrebt sein, nur solche Ausstrichstellen zu beurteilen, die keine Blutbeimengungen enthalten. Wo das aus der Art des Ausstriches nicht auszuschließen ist, sind Fehlerquellen unvermeidlich. Wir haben auch nach unseren Erfahrungen der letzten Zeit die früheren Befunde immer wieder bestätigt gefunden und halten daher den von HENNING präzisierten Standpunkt aufrecht, daß die Mononucleosis infectiosa unter den Krankheiten mit verschiedenem Mark- und Blutbild die einzige darstellt, die die sie charakterisierenden jungen Zellen nur im peripheren Blut zeigt, während das Mark unbeteiligt bleibt. Mit dieser Feststellung glauben wir auch dem Charakter der monocytoiden Zellen am ehesten Rechnung zu tragen, die offensichtlich aus dem bereits klinisch greifbar veränderten lymphatischen System stammen. Diese Feststellung erleichtert die Abgrenzung der Mononucleosis infectiosa von der akuten Leukämie außerordentlich.

Ein bereits früher von HENNING mitgeteilter Fall sei hier zur Erläuterung kurz angeführt. Bei einem 7jährigen, akut mit hohem Fieber erkrankten Knaben fanden sich neben einer Angina universelle Drüsenschwellungen von beträchtlicher Größe und ein riesiger derber Milztumor. Das Blutbild war gekennzeichnet durch eine deutliche hypochrome Anämie, mäßige Thrombopenie und Leukocytose um 30000, wovon etwa 80% auf unreife lymphoide oxydasenegative Elemente entfielen. Es wurde zunächst bei dem Syndrom Anämie, Thrombopenie und subleukämisches Blutbild an eine Leukämie gedacht. Der Markausstrich ergab jedoch lediglich ein zellreiches Mark mit Überwiegen der Neutrophilen und myelocytärer Reifungshemmung. Darauf sprachen wir den

ungewöhnlichen Fall als *Mononucleosis infectiosa* an, eine Diagnose, die durch den weiteren günstigen Verlauf gerechtfertigt wurde.

Zusammenfassend ergibt sich also nach unseren eigenen Ergebnissen wie nach den Befunden der meisten bisherigen Beobachter, daß die *Mononucleosis infectiosa* ihre charakteristischen Zellen nur im Blute zeigt, während das Knochenmark davon frei bleibt, ein wichtiges Kriterium für die Abgrenzung von akuten Leukämien.

i) Agranulocytose.

Unter Agranulocytose versteht man bekanntlich ein meist akut unter Fieber verlaufendes Krankheitsbild mit nekrotisierenden Prozessen im Mund oder auf anderen Schleimhäuten. Das kennzeichnende Blutbild erhält seine Note durch einen Schwund der gelapptkernigen Leukocyten, wobei das rote und das Plättchenbild unverändert bleibt. In den schwersten Fällen sind stets auch die Blutlymphocyten absolut vermindert, was aus den niedrigen Zellzahlen hervorgeht. Schon an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß eine scharfe Abgrenzung von der Panmyelophthase nicht immer gelingt. Das gilt sowohl für das periphere Blutbild wie für die Markbefunde.

Über die intravital zu erhebenden Markbeobachtungen liegen bereits ziemlich ausgedehnte und sorgfältige Untersuchungen vor. Kompliziert wird die Situation dadurch, daß die Markbefunde bei der Agranulocytose alles andere als einheitlich sind. Schon in der älteren Literatur, die sich vorwiegend auf postmortale Befunde stützt, widersprechen sich die Ergebnisse der verschiedenen Autoren. Während SCHULTZ und VERSÉ, FRIEDEMANN, NÄGELI, SCHILLING, WOLFF, LOWETT, BARTA und ERÖS u. a. das Mark als leer bezeichnen, beschreiben ZADEK, FITZ-HUGH und KRUMBHAAR, BENECKE und TÜRK, ROSCH u. a. normales bzw. annähernd normales Knochenmark. Mit der systematischen Anwendung der Sternalpunktion ist die Kenntnis der Einzelbefunde und Reaktionsabläufe bei der Agranulocytose wesentlich vertieft worden, was besonders auf die Bemühungen von NORDENSON, SEGERDAHL, ROHR, MIDDLETON-MEYER, CUSTER, KLIMA sowie HENNING zurückzuführen ist.

Diskutiert werden zur Zeit nach den Ergebnissen der genannten Autoren 5 Möglichkeiten. Man findet

1. ein *normales* bzw. annähernd normales Mark;
2. ein *myelocytäres* Mark;
3. ein *promyelocytäres* Mark;
4. ein *Myeloblastenmark* und
5. einen völligen Schwund sämtlicher Granulocyten („leeres“ Mark).

Die Befunde über ein normales Knochenmarksbild bei der Agranulocytose gehören meist der älteren Literatur an (s. Abb. 12). Aus der Aera der Sternalpunktion berichtet nur TILICH über ein normales Markbild in einem günstig verlaufenen Falle. ROHR glaubt für das sog. normale Mark den Beweis geliefert zu haben, daß in Wirklichkeit ein Schwund der segmentkernigen Leukocyten und eine beträchtliche Verminderung der Stabkernigen nachzuweisen ist. Es handelt sich nach diesem Autor um Fälle, die sich durch ihre kurze Dauer mit rascher Remission auszeichnen. Klinisch liefern sie gewöhnlich kein schweres Krankheitsbild. ROHR hat derartige Bilder besonders bei der experimentell zu erzeugenden

Pyramidonagranulocytose gesehen. Schon bei dieser leichtesten Form des Agranulocytosenmarkbildes findet KLIMA eine Vermehrung der Plasmazellen und Reticulumzellen. Die Eosinophilen sind erhalten. Am Erythroblastenapparat sieht man keine Veränderungen. Auch der Riesenzellapparat bleibt unbeteiligt.

Bei der 2. Gruppe fällt ein Fehlen bzw. eine hochgradige Verminderung der Gelapptkernigen, Stabkernigen und Metamyelocyten auf, während die Myelocyten mengenmäßig im Vordergrund stehen. Promyelocyten und Myeloblasten bleiben unbeeinflusst.

Die 3. Gruppe, die sich nach eigenen Erfahrungen klinisch gewöhnlich durch ein schweres Krankheitsbild mit zweifelhafter Prognose auszeichnet, liefert das Bild des Promyelocytenmarkes. Auch hier bleiben die Myeloblasten an der Markreaktion unbeteiligt. Die Vermehrung der Reticulumzellen, die fast regelmäßig reichlich phagocytotische Einschlüsse in Form von Pigmentkörnchen, Kernresten und dgl. enthalten, wird hier meist deutlicher (s. Abb. 13). Zellreichtum und Zellarmut kann angetroffen werden.

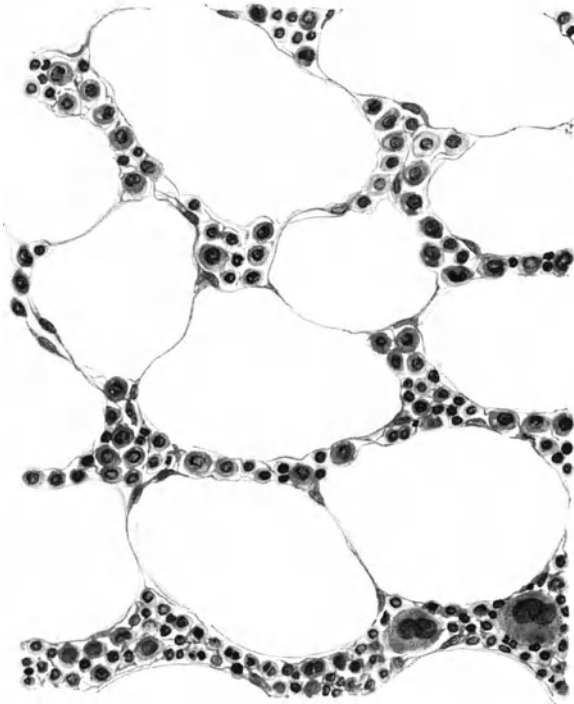


Abb. 12. Normales Mark. Schnitt aus aspiriertem Markbröckchen.

Nach eigenen Erfahrungen ist das Mark in derartigen Fällen meistens zellreich und fettarm. ROHR hat erstmalig auf derartige Fälle hingewiesen, die sich bei hochgradiger peripherer Leukopenie durch eine Monocytose auszeichneten. Er nennt diese Fälle Monocytenangina, wodurch zweifellos die Verwirrung in der Nomenklatur der Mononucleosis infectiosa noch erhöht wird. KLIMA, der ebenso Fälle mit stärkerer Blutmonocytose und myelocytär-promyelocytärem Mark beobachtet hat, sieht darin eine Bestätigung der von JAGIĆ und ihm geäußerten Theorie, daß die Monocyten von Myeloblasten abstammen, die eine eigene, von der myelocytären abweichende Entwicklung durchmachen. Auch wir haben einige solche Fälle beobachtet, die letal verlaufen sind. Das Bild des zellreichen Promyelocytenmarkes scheint besonders bei der Salvarsanagranulocytose vorzukommen.

Wie wir bisher festgestellt haben, können der Agranulocytose im Knochenmark verschiedene Stadien eines fortlaufenden Reifungsverlustes vom Stadium der Stabkernigen bis zum Promyelocytenstadium zugrunde liegen. Schon a priori

darf man annehmen, daß schließlich der Reifungsverlust auch die jüngsten Zellen des Granulocytenstaates, die Myeloblasten, befallen kann. In der Tat ist das Bild des Myeloblastenmarkes beim klinischen Syndrom der Agranulocytose verschiedentlich mitgeteilt worden, trotzdem sich einige Autoren, wie ROHR und KLIMA, gegen diese Möglichkeit wenden. ROHR vor allem stellt die nicht ganz selten beschriebene Myeloblastenvermehrung in Abrede und bezeichnet die Zellanhäufungen als Reticulumzellen. KLIMA ist der Meinung, daß man die

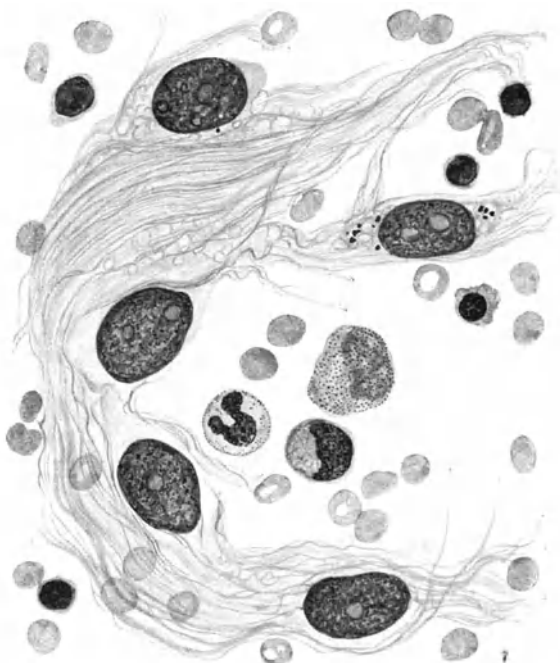


Abb. 13. Agranulocytose. Reticulumzellen mit Phagocytose in Verbänden. Markausstrich.

bisher mitgeteilten Fälle mit strengster Zurückhaltung beurteilen müsse. Es handelt sich nach seinen Erfahrungen um ganz seltene Ausnahmen. Im allgemeinen sind nach diesem Autor die Myeloblasten an der Knochenmarksreaktion der einfachen Agranulocytose überhaupt nicht beteiligt. Demgegenüber stehen die Fälle von FITZ-HUGH, OPIKOFFER, NORDENSON, SEGERDAHL, WILLI, HENNING, DARLING PARKER und JACKSON, CUSTER sowie WAITZ und HOERNER, STODTMEISTER. Offenbar sind die Gründe, die KLIMA zur Ablehnung des Myeloblastenmarkes bei der Agranulocytose führen, theoretischer Art. Seine Ansicht wird erklärt durch das

Bestreben, eine strenge Trennung zwischen der „einfachen“ Agranulocytose und der akuten Leukämie aufrechtzuerhalten. Wir haben bereits oben darauf hingewiesen, daß die einfache Agranulocytose fließende Übergänge zum Syndrom der Panmyelophthise hinsichtlich aller Grade einer Anämie und Thrombopenie zeigen kann. In einer früheren Arbeit hat HENNING ausgeführt, daß es mit den bisherigen Methoden nicht möglich ist, stets die Agranulocytose gegen die aleukämische Variante der akuten Leukämie abzugrenzen. Die seinerzeit von W. SCHULTZ beschriebenen hämatologischen Symptome der Agranulocytose setzen sich zusammen aus Granulocytopenie, relativer Lymphocytose, normalen Erythrocyten und Hämoglobinwerten sowie einer normalen Thrombocytenzahl. Erscheinen nun beim agranulocytären Blutbild unreife myeloische Zellen (Myelocyten und Myeloblasten) im Blute, so kann die Abgrenzung der Agranulocytose von der Myeloblastenleukämie allein auf Grund des Blutausstriches zur Unmöglichkeit werden. Daß derartige Ausschwemmungen von unreifen Myelocyten vorkommen, ist längst anerkannt (s. die zusammenfassende Darstellung von

ROHR). JACKSON hat bei der Unsicherheit, die dadurch in der Diagnostik entsteht, sogar vorgeschlagen, man solle eine Leukämie annehmen, wenn die Stammzellen die Grenze von 20% überschreiten. Eine Diskussion über eine derartig willkürliche Festsetzung erscheint uns nicht erforderlich.

HENNING hat weiter auf die engen Beziehungen hingewiesen, die zwischen der Agranulocytose, der Panmyelophthise und der akuten Leukämie bestehen. So können diese drei Krankheiten durch die gleichen Noxen (Röntgenstrahlen und Benzol) hervorgerufen bzw. ausgelöst werden (SABRAZÈS und SARIC). Die Rolle des Arsens (Salvarsans) in der Ätiologie mancher Fälle von Agranulocytose und Panmyelophthise ist bekannt. Nach dem von BORCHER beschriebenen Falle scheint dieses Mittel auch beim Zustandekommen der akuten Myeloblastenleukämie bedeutungsvoll zu sein. Hier entstand aus einer Myelophthise, die mit intravenösen Salvarsaninjektionen behandelt wurde, eine akut tödliche Myeloblastenleukämie. Einen ähnlichen Fall hat SCHAEFER beschrieben. WOLF beobachtete zwei Geschwister, die im Anschluß an eine Angina erkrankten. Bei dem Bruder entwickelte sich eine Agranulocytose, bei der Schwester eine akute Myeloblastenleukämie. Beide Reaktionen sind also auf denselben Infekt hin eingetreten.

TÜRK beschrieb kürzlich einen Fall von STILLScher Krankheit, der im späteren Verlauf das typische Blutbild und den entsprechenden Markbefund einer Agranulocytose aufwies. Die vielfach erörterte Entstehung durch Pyramidon war dabei auszuschließen, so daß auch hier dem ursprünglichen Infekt eine ätiologische Bedeutung zugeschrieben werden muß.

Als besonders beweisend erscheint uns der von SEGERDAHL mitgeteilte Fall. Nachdem wir auf die fließenden Übergänge zwischen Agranulocytose und Panmyelophthise hingewiesen haben, mag es verständlich erscheinen, daß wir diesen Fall — es handelt sich um eine Myelophthise mit Anämie, Granulocytopenie und Thrombopenie — in den Kreis unserer Betrachtung einbeziehen. Die Autorin hat im Verlauf von 7 Monaten 9 Sternalpunktionen ausgeführt. Anfangs wurde ein völlig „leeres“ Mark gefunden, was auch skeptischen Beurteilern die Dignität der Diagnose sicherstellt. Es bildete sich allmählich eine myeloblastische Umwandlung des Knochenmarkes aus, der im peripheren Blutbild die Zeichen einer akuten Myeloblastenleukämie folgen. Aus dem bisher vorliegenden Material hat HENNING die Folgerung gezogen, daß „Agranulocytose“ bzw. „Panmyelophthise“ und akute „Myeloblastenleukämie“ nur verschiedene Stadien einer Mark-erkrankung sind, woraus aber nicht geschlossen werden darf, daß jede „Agranulocytose“ als akute Leukämie endigen müsse. Das ergibt sich bereits daraus, daß die der Agranulocytose zugrunde liegende Reifungsstörung aller Altersklassen der Granulocyten reversibel ist.

Das „leere“ Mark verrät sich meist schon makroskopisch durch seinen starken Fettgehalt (s. Abb. 14). Die Ausstriche sind zellarm, von den Granulocyten sieht man nur ganz vereinzelt Zellen, Myelocyten, Promyelocyten und Myeloblasten. Diese spärlichen Elemente, die man oft erst nach längerem Suchen entdeckt, zeigen gewöhnlich Degenerationszeichen, wie Vakuolenbildung im Kern und Protoplasma, mangelhafte Granulabildung, schlechte Oxydasereaktion, Pyknose des Kernes und auffällige Basophilie des Protoplasmas. ROHR verzeichnet pathologische Mitosen. Vermehrung des Stützgewebes kann hier recht augenfällig werden. Man sieht die mit phagocytotischen Trümmern beladenen Reticulum-

zellen oft in ganzen zusammenhängenden Verbänden, die schon makroskopisch als winzige tiefblaue Fleckchen im Präparat auffallen. Auch die Plasmazellen können vermehrt sein. ROHR hat für diesen Befund die Bezeichnung „reticuläres“ Mark vorgeschlagen. Klinisch handelt es sich gewöhnlich um schwere Fälle mit einer Zellzahl unter 1000 im peripheren Blut, woraus hervorgeht, daß auch die Lymphocyten absolut vermindert sind. Wenn im Knochenmark

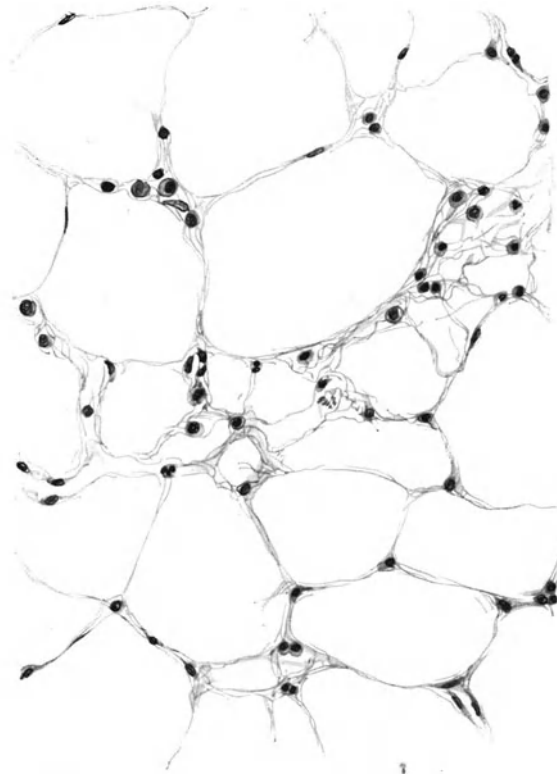


Abb. 14. Pancytopenie. Leeres Mark. Schnitt aus aspiriertem Markbröckchen.

bei der hochgradigen Zellverarmung von verschiedenen Autoren ein Überwiegen der Lymphocyten festgestellt worden ist, so dürfte diese Erscheinung wohl dadurch zu erklären sein, daß der lymphatische Apparat nicht oder jedenfalls später als der leuko-poetische geschädigt wird.

Über den Verlauf der verschiedenen Agranulocytoseformen, wie er durch wiederholte Markpunktionen ermittelt werden kann, hat ROHR bisher die eingehendsten Untersuchungen angestellt. Hinsichtlich der Heilungsvorgänge unterscheidet er vier Möglichkeiten im peripheren Blut, nämlich einen allmählichen Anstieg der Leukocyten zur Norm, eine Heilung unter deutlicher Leukocytose, unter leukämoider Reaktion sowie jene Fälle, in denen eine normale Neutrophilenzahl

nicht wieder erreicht wird, so daß eine dauernde Granulocytopenie bestehen bleibt. Im ersten Fall zeigt das Markpunktat gegenüber der Norm keine deutlichen Veränderungen mehr. Bei der Heilung unter Leukocytose findet ROHR das Mark schon im Agranulocytosestadium unreif hypertrophisch. Sobald die Ausreifung wieder einsetzt, können in kurzer Zeit so viel reife Leukocyten gebildet werden, daß es zu einer Leukocytose kommt. Den leukämoiden Reaktionen entspricht meist ein hyperplastisches Mark. Nach unseren bereits früher niedergelegten eigenen Erfahrungen kann die Reifungsstörung sich in jedem Stadium restlos zurückbilden. Andererseits ist auch mit der Möglichkeit eines Rezidivs bei einer Reifungsstörung an derselben oder einer anderen Stufe zu rechnen. Wir geben hier die früheren, von HENNING gefundenen Reaktionsabläufe an 15 wiederholt punktierten Fällen wieder: I. Leeres Mark mit fast fehlendem Granulo-

cytenapparat → Mark von etwa normaler Zusammensetzung → Myelocytenmark, 2. leeres Mark → normales Mark, 3. zellarmes Promyelocytenmark → zellreiches Promyelocytenmark, 4. zellarmes Promyelocytenmark → hypoplastisches Mark von normalem Altersaufbau, 5. zellarmes Promyelocytenmark → zellreiches Mark von normalem Altersaufbau → zellreiches Myeloblastenmark, 6. zellreiches Myeloblastenmark → normales Mark → zellreiches Myeloblastenmark. Einige von diesen Reaktionsabläufen haben wir an Fällen der letzten Zeit wieder bestätigt gefunden.

Wir stimmen mit ROHR überein in der Beobachtung, daß die ersten, nach Aufhören der Reifungsstörung gebildeten, reiferen Knochenmarkszellen fast durchweg erhebliche Degenerationszeichen aufweisen, wie eine lange bestehende Basophilie des Protoplasmas, eine grobe und ungleichmäßig verteilte Granulation, Vakuolenbildung im Kern und Protoplasma, pyknotische Verklumpung der Kerne und Abschnürungen. Bei der Oxydasereaktion haben wir jüngst in einem einschlägigen Falle den merkwürdigen Befund erhoben, daß der Fermentgehalt in den Promyelocyten und Myelocyten am reichlichsten war, so daß man etwa die Hälfte dieser jüngeren Zellen als fermentreich bezeichnen konnte. In der anderen Hälfte zeigte sich das Ferment auf einzelne Protoplasma-bezirke begrenzt. Mit zunehmendem Alter der Granulocyten wurde die Reaktion schwächer, so daß schließlich die stark überwiegende Mehrzahl der reifen Segmentkernigen jede Spur der Fermentreaktion vermissen ließ. Im Pappenheimpräparat hatten diese Segmentkernigen ein rein blaues Protoplasma mit spärlicher Granulierung.

Zur Klärung der offenbar nicht einheitlichen Genese der Agranulocytose hat das Studium des Knochenmarkes bisher nichts Wesentliches beitragen können. Daraus ergibt sich, daß man aus dem jeweiligen Markbefund nur manchmal und mit Reserve Vermutungen über die Ätiologie des Falles äußern kann. So kommen bei allergischen Agranulocytosen (Pyramidon, Dinitrophenol, Salvarsan usw.) die Bilder des leeren und retikulären Markes vor. Bei den infektiös-toxischen Formen sieht man ein Übergreifen der Schädigung auch auf den erythropoetischen und Riesenzellapparat, so daß sich hier die Überleitung zu den Panmyelophthisen anbahnt.

Auch hinsichtlich der Prognosestellung auf Grund des Markbefundes lassen sich nach den bisherigen Ergebnissen entscheidende Richtlinien nicht ableiten. In unserem eigenen Material haben wir Todesfälle in allen Stadien der Reifungsstörung beobachtet. Andererseits haben wir Heilungen auch bei der schweren Störung des leeren Markes gesehen. Trotzdem haben wir bereits früher die Vermutung ausgesprochen, daß man doch wohl mit zunehmender Erfahrung die Prognose um so ernster stellen müsse, je jünger die reifungsgestörten Zellen seien. Diese Vermutung findet Bestätigung durch neuere Befunde NORDENSONS, der an 11 Fällen die gleiche Tatsache ermittelt hat. Im Einzelfalle wird natürlich die Prognose vor allem auch von der Dauer der peripheren Granulocytopenie abhängig sein.

Fassen wir die bisher vorliegenden Befunde zusammen, so ergibt sich als kennzeichnender Befund der Agranulocytose im Sternalmark das Verschwinden der reifen Granulocyten als Folge einer Reifungsstörung, die an allen Altersklassen der Entwicklungsreihe einsetzen kann. Dementsprechend findet man ein myelocytäres, promyelocytäres oder Myeloblastenmark. Schließlich kann eine

hochgradige Zellverarmung unter gleichzeitiger Wucherung des Reticulums mit Überwiegen der Lymphocyten eintreten.

Der diagnostische Wert der Sternalpunktion liegt in der Möglichkeit der Abgrenzungen der Knochenmarkscarcinose und seltener Fälle von aleukämischer Lymphadenose (KLIMA und SEYFRIED). Die Gründe, die unseres Erachtens gegen eine Abtrennung der akuten aleukämischen Myeloblastenleukämie sprechen, wurden bereits geschildert.

k) Aplastische Anämie (häorrhagische Aleukie, Panmyelophthise).

Die aplastische Anämie ist bekanntlich gekennzeichnet durch den hämatologischen Symptomenkomplex progrediente Anämie mit einem Färbeindex um 1,0, Granulocytopenie bzw. Leukopenie mit Einschluß aller farblosen Zellen und Thrombopenie. Klinisch unterscheidet man schleichend verlaufende und akute Formen mit Nekrosenbildung auf den Schleimhäuten und häorrhagischer Diathese. Für die letzteren Fälle hat sich die Bezeichnung häorrhagische Aleukie (FRANK) eingebürgert. Wir stehen mit FRANK auf dem Standpunkt, daß es sich in vielen Fällen um eine wohl umschriebene Krankheit sui generis handelt. Daneben finden wir die beschriebenen Zeichen als symptomatische Erkrankung bei Primärschädigungen durch Infektionen, Gifte und Strahlenwirkungen (Sepsis, Lymphogranulomatose, Miliartuberkulose, Typhus, Malaria, Carcinom, Arsen-, Benzolvergiftung, hämolytische Blutgifte, Röntgen-, Thorium- und Radiumschädigung, Retikulosen usw.). Das periphere Blut muß schließlich die Symptome auch dann zeigen, wenn das aktive Mark durch markfremde Zellen verdrängt wird (ausgedehnte Knochenmarkscarcinose, Osteosklerose). Wir haben bereits im vorigen Kapitel erwähnt, daß fließende Übergänge zur Agranulocytose existieren, indem manchmal Anämie und Thrombopenie nur in geringem Maße auftreten. Wie die bisherigen Ergebnisse der intravitalen Knochenmarksuntersuchung gezeigt haben, ist man im allgemeinen nicht berechtigt, über die Bezeichnung aplastische Anämie hinaus auf eine Panmyelophthise zu schließen. Den eigentlichen Knochenmarksschwund darf man, wie wir ROHR, GERLACH und SCHULTEN beipflichten, nur nach dem entsprechenden Ausfall der Punktion annehmen.

Die klassischen Fälle mit Nekrosenbildung, häorrhagischer Diathese und schnell fortschreitender Anämie verraten sich nach eigenen Erfahrungen gewöhnlich bereits durch den makroskopischen Punktionsbefund. Das Punktat ist leicht zu gewinnen, von mittlerer Konsistenz und enthält auffallend viel Fett, das sich nach Stehen in einer dicken, sahneartigen gelblichen Schicht, die auch viele gelbliche Bröckchen enthalten kann, auf dem Spiegel des Punktates ansammelt. In anderen Fällen läßt die makroskopische Beschaffenheit zunächst keinen Schluß auf die qualitative Zusammensetzung des Markes zu.

Mikroskopisch ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Enorme Verminderung aller blutbildenden Zellen (Erythroblasten, Granulocyten und Megakaryocyten) mit Degenerationserscheinungen an den noch vorhandenen Exemplaren, viel Fetttropfen im Ausstrich, Wucherung des Reticulums.

2. Die Wucherung des Reticulums kann so stark werden, daß das Bild des retikulären Markes (ROHR) entsteht.

3. Verdrängung der hämopoetischen Zellen durch markfremdes Gewebe (Tumorzellen).

SCHULTEN erwähnt daneben ein zellreiches Mark mit vielen Myelocysten und Erythroblasten, ohne das Ergebnis einer genaueren Differenzierung mitzuteilen. KLIMA beschreibt eine starke Verminderung der Erythroblasten, aber reichlich Granulocyten in allen Altersstufen, infolgedessen vermehrten Zellreichtum, sowie ein zellreiches Myeloblasten- oder Lymphocytenmark.

Bei dem leeren fettreichen Mark, wie wir es unter 1. geschildert haben, betrifft nach unseren Befunden die Verminderung aller blutbildenden Zellen vor allem die reiferen Altersstufen. Megakaryocyten sind häufig bei Durchmusterung eines ganzen Ausstriches nicht zu finden. Die spärlichen Granulocyten — es handelt sich in schweren Fällen fast nur um einige Myeloblasten und Promyelocyten — zeigen hochgradige Degenerationserscheinungen, wie wir sie bereits für manche Formen der Agranulocytose beschrieben haben. Auffällig ist die starke Phagocytose von Zellen und Kerntümmern, die man in den Reticulumzellen des Aus-

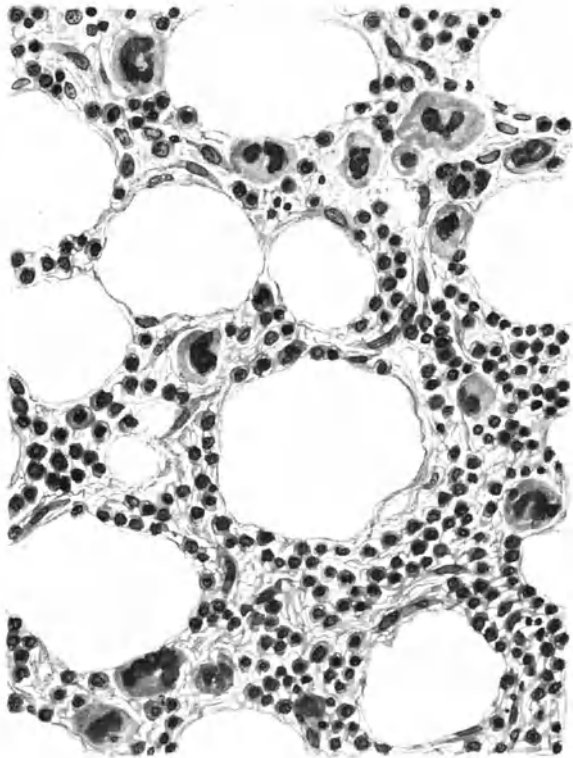


Abb. 15. Agranulocytose. Reticuläres Mark. Enorme Wucherung des Reticulums. Schnitt aus aspiriertem Markbröckchen.

striches sehen kann. Letztere findet man leicht in zusammenhängenden syncytienähnlichen Konvoluten, die man schon makroskopisch im gefärbten Präparat bei durchscheinendem Licht als winzige tiefblaue Stippchen erkennen kann, die manchmal in beträchtlicher Menge über den ganzen Ausstrich verteilt sind. An Schnittpräparaten kann man sich in solchen Fällen ein besonders gutes Bild von der Struktur des übriggebliebenen Reticulums machen.

Das retikuläre Mark erhält seine Note durch die starke Wucherung des Stützgewebes, wie es auch bei der Agranulocytose beschrieben wurde. Die Wucherung ist so stark, daß man an Schnittpräparaten bei flüchtiger Musterung den Eindruck eines zellreichen aktiven Markes gewinnen kann. Bei aufmerksamer Prüfung verrät sich jedoch die Natur der gewucherten Reticulumzellen leicht durch die faserige Struktur ihres Protoplasmas (s. Abb. 15).

Eine hochgradige und ausgedehnte Knochenmarkscarinose kann ebenfalls den Symptomenkomplex der aplastischen Anämie bedingen. In einem Falle unserer Beobachtung handelte es sich um eine osteoplastische Knochenmarksmetastasierung bei Mammacarcinom.

Daß die essentielle, akut verlaufende aplastische Anämie im allgemeinen letal endigt, ist bekannt. Über die Reaktionen im Knochenmark bei Fällen mit günstigem Ausgang scheinen Ergebnisse bisher nicht vorzuliegen. Wir erwähnen daher hier nochmals einen bereits früher von HENNING mitgeteilten Fall, bei dem innerhalb der Beobachtungszeit drei Sternalpunktionen ausgeführt wurden. Im Beginn der akut mit Halsschmerzen, hohem Fieber und Hautblutungen einsetzenden Krankheit ergab die Sternalpunktion bei typischem Blutbefund das Bild des leeren Markes. Im Verlauf der Therapie, die in Bluttransfusionen, Injektionen von Leukocyten und Pentosenukleotid sowie Röntgenbestrahlung bestand, trat gleichzeitig mit einer klinischen Remission eine erhebliche Besserung des Blutbildes ein. Die Leukocytenzahl stieg auf normale Werte an. Der Knochenmarksbefund zeigte einen annähernd normalen Aufbau, insbesondere fanden sich reichlich reifere Granulocyten (Segment-, Stabkernige und Metamyelocyten). Nach kurzer Zeit subjektiven Wohlbefindens stellte sich ein Recidiv mit Nekrosenbildungen in Mund und am After ein. Eine Pneumonie beschleunigte den letalen Ausgang. Kurz vor dem Tode ergab die 3. Sternalpunktion ein sehr zellreiches Mark, das sich fast nur aus Myeloblasten bzw. Promyelocyten zusammensetzte.

In diesem Falle trat also zunächst im Knochenmark eine weitgehende Neubildung von reifen Zellen ein, bis schließlich ein myeloblastischer bzw. promyelocytärer Reifungsverlust den tödlichen Ausgang herbeiführte. Bemerkenswert an diesem Falle ist die Tatsache, daß dem gleichen Blutbefund einmal im ersten Stadium ein leeres Mark, im letzten Stadium dagegen ein zellreiches Myeloblasten-Promyelocytenmark parallel ging.

LANDAU und BAUER beschreiben eine Lungentuberkulose, in deren Verlauf sich der Symptomenkomplex Anämie, Thrombocytopenie und Granulocytopenie entwickelte. Das Sternalpunktat zeigte das Bild des leeren Markes. Die Zeichen der aplastischen Anämie gingen wieder zurück, klinisch trat Heilung ein. Eine nochmalige Knochenmarksuntersuchung fand allerdings nicht statt, so daß eine Änderung der Markstruktur in der Richtung des normalen Aufbaus nur vermutet werden kann.

Verschiedene Autoren haben darauf hingewiesen, daß man mit der Diagnose „leeres“ Mark Zurückhaltung üben müsse. Wir sind derselben Ansicht und halten es nicht für erlaubt, ein leeres Mark anzunehmen, wenn man z. B. bei einmaliger Punktion nur Blut aspiriert. Ganz negative Ergebnisse, wie sie unter anderem auch KLIMA schildert, kommen bei der von uns geübten Sternalspülung praktisch nicht vor, da durch den Flüssigkeitsstrom stets genügend viel Zellmaterial losgerissen wird. Als Ausnahmen lassen wir nur die Osteosklerose und die osteoplastische, mit Verlegung der Knochenhöhlung einhergehende Carcinose gelten. Bei der einfachen Punktionstechnik nach ARINKIN scheinen negative Ergebnisse häufiger zu sein. Jedenfalls betont auch ROHR, daß man bei negativem Ergebnis die Punktion wiederholen müsse. Dieser Autor weist darauf hin, daß Fehlerquellen in der Beurteilung auch dadurch entstehen können, daß man zufällig einen umschriebenen Regenerationsherd punktiert. ROHR

hat in einem derartigen Fall (Röntgenaleukie) ein hyperplastisches rotes Mark mit starker pathologischer Erythropoese gesehen. Vielleicht erklären sich auf diese Weise die Fälle von aplastischer Anämie mit zellreichem Markbefund von annähernd normalem oder hyperplastischem Gepräge.

1) Lymphogranulomatose.

Da es seit langem bekannt war, daß bei der Lymphogranulomatose das Knochenmark häufig beteiligt ist, lag es nahe, die diagnostische Leistung der Sternalpunktion auch bei dieser Krankheit zu prüfen. Die bisherigen Ergebnisse sind nicht einheitlich. DAMESHEK fand in einem Falle eine Vermehrung von Zellen, die er als Lymphogranulomelemente auffaßte, auf 24%, in einem anderen Falle 36% Myeloblasten; TEMPKA und BRAUN berichten über starke toxische Granulation und Riesenstabbkernige. In den von ihnen beobachteten vier Fällen waren außerdem Basophilie des Protoplasmas bei älteren Granulocyten und Vakuolenbildung nachzuweisen. WEINER und KAZNELSON fanden in zwei Fällen keine Veränderung des Punktates. Negativ verliefen auch die Untersuchungen von JAGIĆ und KLIMA. NORDENSONS Material umfaßt vier Patienten, von denen jedoch nur ein Fall vor der Röntgenbestrahlung punktiert wurde. Das Markbild zeigte eine Linksverschiebung der Granulocyten mit degenerativen Erscheinungen. Besonders erwähnt wurde die vermehrte toxische Granulation bei zahlreichen Mitosen. Spezifische Veränderungen wurden vermißt.

ROHR und HEGGLIN beschreiben im Sternalpunktat große Zellen mit Nukleolen, die sie als STERNBERGSche Riesenzellen ansehen. Beachtung verdienen in dieser Richtung neuere Untersuchungen KLIMAs, der die Morphologie des Lymphogranuloms im Ausstrichpräparat zunächst an Abklatschpunktaten von erkrankten Lymphdrüsen studierte. Er glaubt, gefunden zu haben, daß in den lymphogranulomatösen Lymphknoten beträchtlich vermehrte Lymphoblasten auftreten. Es bilden sich Übergänge zu größeren unreifen Formen, die sich dann zu auffällig großen protoplasmareichen Zellen entwickeln. Das Protoplasma wird als intensiv grünlich-blau, schollig und häufig vakuolisiert gefunden. Die großen, rundlichen oder ovalen Kerne sind sehr locker strukturiert und enthalten einen oder mehrere Nukleolen. Für diese Zellen schlägt KLIMA die Bezeichnung Lymphogranulomzellen vor, weil er sie für diese Krankheit als spezifisch betrachtet. Aus ihnen entwickelt sich schließlich eine Riesenzelle mit einem Durchmesser von $30\ \mu$ und darüber, die in allen Eigenheiten der STERNBERGSchen Riesenzelle entspricht. Die eben beschriebenen Lymphogranulomzellen hat KLIMA dann auch in Markausstrichen von Lymphogranulomfällen nachweisen können. Außer diesem, von ihm als spezifisch angesehenen Befund fand KLIMA einen erhöhten Zellgehalt und toxische Granulation bei Überwiegen von Myelocyten und Promyelocyten, die zum Teil abnorme Lappungen aufwiesen.

BARASCIUTTI stellte an 6 Fällen stets eine Vermehrung der roten Blutelemente, viele Mitosen und Plasmazellen, wenig Megakaryocyten fest. Die Eosinophilen waren stets zahlreich, auch wenn ihre Menge im peripheren Blut nicht erhöht war. Granulomgewebe oder STERNBERGSche Riesenzellen wurden vermißt.

In den von uns punktierten 4 Fällen fanden sich 2mal eine deutliche Vermehrung der Myelocyten und Promyelocyten, 3mal Riesenstabbkernige, einmal

eine Vermehrung der eosinophilen Elemente. In einem Fall bot der Markbefund keine deutlichen Abweichungen von der Norm.

Aus den bisherigen Befunden ergibt sich, daß das sichere histologische Kennzeichen der Lymphogranulomatose, die STERNBERGSchen Riesenzellen, bisher nur einmal (von ROHR und HEGGLIN) festgestellt worden ist, trotzdem sich eine ganze Reihe von Autoren um den Nachweis derartiger Elemente bemüht hat. Die meisten Autoren berichten über unspezifische Veränderungen, wie sie auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommen. Über die interessanten Befunde KLIMAs liegen Bestätigungen bisher anscheinend nicht vor.

m) PELGERSche familiäre Kernanomalie.

Die PELGER-HUETSche familiäre Kernanomalie besteht bekanntlich darin, daß die weißen neutrophilen, basophilen und eosinophilen Zellen des Blutes mangelhaft segmentiert sind, trotzdem die Kernstruktur die Zeichen der Reife trägt. Das Ausbleiben der Segmentierung führt zu dem Auftreten der charakteristischen Elemente, deren Kerne entweder aus zwei plumpen Segmenten bestehen oder bei denen die Segmentierung überhaupt nur angedeutet ist. Manchmal findet man im Blut außerdem eine gewisse Monocytose. Die Kernanomalie wird einfach dominant vererbt und ist nicht als Krankheit oder Krankheitsdisposition anzusehen.

Knochenmarksbefunde an Pelgerträgern sind bisher von STODTMEISTER, STAHEL, UNDRITZ und KLIMA veröffentlicht worden. STODTMEISTER beschreibt eine erhebliche Vermehrung der Promyelocyten, Myelocyten und Stabkernigen bei normaler Myeloblastenzahl. Die neutrophilen segmentkernigen Zellen waren stark vermindert. An den Myeloblasten und Promyelocyten sind nach dem Urteil aller hier aufgeführten Autoren Veränderungen der Kernstruktur noch nicht festzustellen. Bei den reifen Myelocytenkernen zeigt sich bereits die typische grobschollige Struktur der Pelgerkerne. Am eingehendsten hat sich bisher UNDRITZ mit der PELGER-HUETSchen Varietät befaßt. Betrachtet man die bisher vorliegenden Auszählungen (s. bei UNDRITZ), so ergibt sich als wichtigstes Kennzeichen des PELGER-Markausstriches eine erhebliche Vermehrung der reifen Myelocyten, die bereits in ausgesprochenem Maße die PELGER-HUETSche Kernstruktur zeigen. Die Prozentzahlen der Myelocyten schwanken zwischen 23 und 45%. Auch die Prozentzahlen der Metamyelocyten liegen noch erheblich über der Norm, ermittelt wurden 13—22%. Von dieser Reifungsstufe ab sinken die Granulocyten rapide ab. Die Stabkernigen sind bereits erheblich vermindert (8—14%), die Segmentkernigen (Zweissegmentierte) sind auf 3—12% herabgesetzt. Mit der Theorie einer einfachen Anomalie ist die starke Myelocytose und Metamyelocytose unserer Ansicht nach schwer zu erklären.

3. Erkrankungen des Riesenzellapparates.

Bevor wir mit der Schilderung des Markbefundes bei Erkrankungen des thrombopoetischen Apparates beginnen, scheint es notwendig, auf Fehlerquellen hinzuweisen, die bei der quantitativen und qualitativen Beurteilung der Riesenzellen bisher unvermeidlich sind. MARKOFF hat in einer lesenswerten Arbeit mit guten Gründen dargetan, daß eine Beurteilung der Megakaryocytenzahlen nur in sehr weiten Grenzen möglich ist. Man kann nach diesem Autor

durch mehrfache Punktionen wohl das Fehlen oder eine starke Verminderung der Riesenzellen im Mark mit genügender Sicherheit nachweisen. Die Feststellung einer Vermehrung aber scheint ihm kaum möglich. Auch die Kenntnisse über die qualitativen Verhältnisse scheinen uns bis jetzt nicht genügend gefestigt. Die verschiedenen Reifegrade gehen so fließend ineinander über, daß die bisher von einigen Autoren gewählten Gruppen nur mehr oder weniger willkürlich festgestellt werden können, wodurch große Unterschiede entstehen müssen.

a) Essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhof).

Die ersten eingehenden Knochenmarksuntersuchungen bei der WERLHOFSchen Krankheit verdanken wir SEELIGER (1924). Er fand bei seinem autoptischen Material neben einer Vermehrung der Riesenzellen ein hyalines, streifiges und ungranuliertes Protoplasma mit Fehlen von Phagocytose sowie Degenerationserscheinungen an den Kernen in Form von Pyknose, Vakuolenbildung und Karyolyse. Nach diesen Befunden erklärte SEELIGER die periphere Thrombopenie als Folge einer Funktionshemmung der Megakaryocyten. WEINER und KAZNELSON fanden zwar bisweilen eine Vermehrung der Megakaryoblasten, konnten sich aber von degenerativen Veränderungen am Riesenzellapparat nicht überzeugen. Pathologisch kleine Megakaryocyten werden von DAMESHEK erwähnt. ROHR beschreibt als charakteristischen Befund eine deutliche Vermehrung der Megakaryocyten. Dabei fallen ihm besonders viele Riesensexemplare mit hyalinem blauem, scharf begrenztem, ungranuliertem, oft vakuolisiertem Protoplasma und wenig gebuchtetem, jung erscheinendem Kern auf. Neben diesen Formen findet ROHR auch kleine Promegakaryocyten sowie reifere Elemente, selten jedoch pyknotische Kerne. Nach der Milzexstirpation verschwinden die eben erwähnten pathologischen Riesenzellen, um einer normalen Reifung der Megakaryocyten mit reichlicher Plättchenbildung Platz zu machen. ROHR sieht in dieser Reaktion einen eindeutigen Beweis für die den Riesenzellapparat und die Thrombocyten-genese hemmende Funktion der Milz. SCHULTEN beobachtet an zwei Fällen „auffallend reichlich“ Megakaryocyten. In der Beurteilung der qualitativen Verhältnisse hält er sich jedoch zurück. Ähnliche Befunde hat KLIMA erhoben. Auch er fand in der Mehrzahl seiner 17 Fälle eine Vermehrung der Riesenzellen, wobei die höheren Werte auf die chronisch verlaufenden Fälle entfielen. In bezug auf die qualitative Beschaffenheit unterscheiden sich die Ergebnisse KLIMAs allerdings wesentlich von denen ROHRs, indem er degenerierte oder geschädigte Megakaryocyten in nennenswerter Anzahl nicht antreffen konnte. Die von SEELIGER und ROHR geschilderten ungranulierten Riesenzellen spricht KLIMA als nicht voll ausgereifte Formen an. Da außerdem immer noch genügend reife Zellen vorhanden sind, kommt er zu dem Schluß, daß die Thrombopenie nicht die Folge einer degenerativen Schädigung des Riesenzellapparates sein könne. PICENA fand unter drei Fällen zwei normale Markausstriche, während in einem Fall die Megakaryocyten deutlich vermehrt waren und Zeichen von degenerativen Veränderungen, wie Vakuolen und Fehlen der azurophilen Granulation, trugen.

Im Gegensatz zu den Befunden ROHRs stehen die Angaben WILLIs, der die Thrombopenie nur als funktionell bedingt erklärt, da er degenerative Veränderungen an den Riesenzellen nicht nachweisen konnte. Auch MARKOFFs

Untersuchungen an einem Fall von chronischer essentieller Thrombopenie sowie an einem Fall von Sedormidpurpura, wobei wiederholte Sternalpunktionen, bei der essentiellen Thrombopenie auch nach der Milzexstirpation, durchgeführt wurden, blieben völlig ergebnislos, sowohl was die Zahl wie die morphologische Beschaffenheit der Riesenzellen anbetraf.

Wenn ZITZMANN als Ursache einer essentiellen Thrombopenie eine isolierte Megakaryophthise im Knochenmark beschreibt, so hat diese Feststellung wenig Wert bei einem Fall, der bei den mitgeteilten Erythrocyten- und Leukocytenwerten offensichtlich nach der üblichen Nomenklatur als Panmyelophthise aufzufassen ist.

Die mangelnde Einigkeit der verschiedenen Autoren in der Beurteilung der Riesenzellmorphologie wird besonders dadurch beleuchtet, daß die beschriebenen Veränderungen von SEELIGER als degenerativ, von KLIMA und ROHR als Zeichen der Jugend, von MARKOFF als physiologische Alterserscheinungen aufgefaßt werden.

Auch in den therapeutischen Hinweisen, die aus dem Sternalbefund gezogen werden können, gehen bei diesen differenten Befunden und Deutungen die Meinungen auseinander. Während SCHULTEN und ROHR der Ansicht sind, daß man mit Hilfe der Sternalpunktion die Fälle herausuchen könne, bei denen die Milzexstirpation Aussicht auf Erfolg bietet, vermag MARKOFF nur zu schließen, daß das Fehlen von Riesenzellen bei wiederholter Punktion gegen operatives Vorgehen spricht.

Wir selbst fanden in einem der beiden von uns punktierten Fälle keine deutlichen Veränderungen an den Riesenzellen. Es ließ sich weder eine sichere Vermehrung noch eine Verminderung nachweisen. Die von SEELIGER, ROHR und KLIMA beschriebenen Elemente mit blauem Protoplasma und fehlender Granulation haben wir nicht nachweisen können. Auffällig war dagegen eine erhebliche Vermehrung von Myelocyten und jugendlichen Stabkernigen. In dem Präparat des zweiten Falles, dessen Thrombocytenzahl um 700 betrug, fanden sich nur sehr spärlich Riesenzellen, woraus aber bekanntlich bei einer einzigen Punktion nichts Entscheidendes geschlossen werden darf. Bei den einzelnen Elementen handelte es sich fast durchwegs um reichlich segmentierte, ja übersegmentierte Formen mit gut ausgebildeter Granulierung.

Nach den bisher in der Literatur niedergelegten Ansichten verschiedener Autoren können am Zustandekommen einer Thrombopenie mehrere Faktoren, teils allein, teils in Kombination beteiligt sein. Schon aus Analogieschlüssen darf man die entsprechende Rolle einer Reifungsstörung an den Riesenzellen annehmen. Toxisch bedingter Megakaryocytenschwund und degenerative Schädigung können sich in derselben Richtung auswirken. Ein erhöhter Plättchenverbrauch bzw. ein vermehrter Untergang der Thrombocyten in der Milz (KAZNELSON) wird die gleichen Folgen haben. Schließlich liegen Anzeichen auch für eine hormonal bedingte Wechselbeziehung zwischen Milz und Knochenmark vor, die NÄEGELI wie FRANK zur Theorie der hypersplenischen Markhemmung geführt haben.

Ein endgültiges Urteil über das Substrat der thrombopenischen Purpura im Knochenmark läßt sich aus den bisher vorliegenden, sich widersprechenden Befunden noch nicht fällen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich. Der diagnostische Wert der Sternalpunktion erscheint bis jetzt bei der hämatologisch

scharfen Umgrenzung gering, therapeutische Konsequenzen, die nicht auch aus dem Blutbefund hervorgehen, lassen sich daraus nicht ableiten.

Einen Fall von Thrombocytose mit stets bis zu 5000000 erhöhten Blutplättchenwerten beschreibt jüngst UOTILA. Dabei waren die Riesenzellen im Knochenmark meist vermehrt, sie zeigten allmählich zunehmende pathologische Veränderungen.

b) Konstitutionelle hereditäre Thrombopathie
(v. WILLEBRANDT-JÜRGENS).

FLEISCHACKER und GRÜNEIS berichten jüngst über einen Fall der sehr seltenen Thrombopathie, bei dem sie im Sternalmark auffallend kleine Riesenzellen mit rundem, nicht gebuchtetem Kern finden, die ihrer Ansicht nach nicht die Fähigkeit zur normalen Plättchenbildung besitzen. Dadurch wollen sie die außerordentliche Größe der in dem Falle beobachteten Thrombocyten mit einem Durchmesser von 11μ und starker Granulierung im peripheren Blut erklären.

4. Andere hämorrhagische Diathesen.

a) Hämophilie.

Bei der Hämophilie sind bisher Sternalpunktionen am Lebenden nicht ausgeführt worden, vor allem wohl deshalb, weil, wie SCHULTEN mit Recht bemerkt, die Bluterkrankheit die einzige Kontraindikation gegen die Sternalpunktion darstellt. Autoptisches Material wurde von CUSTER und KRUMBHAAR untersucht. Sie fanden in mehreren Fällen einen Megakaryocytengehalt von 0,84% gegenüber dem Normalwert von 0,25% bei unverändertem Granulocyten- und Erythroblastenapparat. Sichere Schlüsse lassen sich aus dieser geringfügigen Vermehrung der Riesenzellen wohl nicht ziehen.

b) Peliosis rheumatica (SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura).

Auch bei der Purpura rheumatica scheinen Ergebnisse von Sternalpunktionen nicht veröffentlicht worden zu sein.

c) Skorbut.

Sternalbefunde beim Skorbut finden wir nach Durchsicht der Literatur nur bei SCHULTEN. Er beobachtete keine pathologische Veränderung außer einer der Blutungsanämie entsprechenden Vermehrung und Verjüngung der Erythroblasten. Der Megakaryocytenapparat war intakt. Auch wir hatten Gelegenheit, in einem sicheren Skorbutfall bei einem 60jährigen Mann mit entsprechender Ernährungsanamnese die Sternalpunktion auszuführen. Der Megakaryocytenapparat war intakt, im übrigen bestätigte sich in unserem Präparat die von SCHULTEN bemerkte Vermehrung und Verjüngung der Erythroblasten. In den Myelocyten und Promyelocyten fanden sich zahlreiche Vakuolen.

5. Erkrankungen des Reticulums.

a) Multiples Myelom (KAHLERSche Krankheit).

Alle Autoren sind sich einig in dem Urteil, daß die sichere Diagnose des multiplen Myeloms nicht selten auf erhebliche Schwierigkeiten stößt. Sie ist leicht, wenn alle klassischen Symptome, Knochenschmerzen, fortschreitende Anämie, Kachexie, extreme Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten, typische

Aufhellungen im Röntgenbild, insbesondere am Schädel, Auftreten des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers, manchmal auch Plasmazellenvermehrung im Blute, und Hyperproteinämie bzw. Hypereuglobulinämie vorhanden sind. Fehlen aber die ausschlaggebenden Zeichen (Röntgenbefund und BENCE-JONESScher Eiweißkörper), so war bisher die Abgrenzung des Myeloms gegenüber anderen Erkrankungen praktisch unmöglich. Die Sternalpunktion hat sich in diesen Fällen als wichtige diagnostische Methode von hoher Leistung erwiesen. Zunächst gelang es ZADEK und LICHTENSTEIN mit Hilfe der intravitralen Markuntersuchung, das Myelomgewebe zu finden. Später hat HENNING in einem eindrucksvollen Fall massenhaft Plasmazellen im Sternalmark nachweisen können. Der Fall wurde aus anderen Gründen — wegen der Beziehungen der Hyperproteinämie zum multiplen Myelom — von W. GROS beschrieben. Weitere analoge Befunde stammen von ROHR, ALDER, SCHILLING, SCHULTEN, MARKOFF, SKOUGE, FERRATA, STORTI, NIELSEN und CURTZE. Wie von den verschiedenen Autoren betont wird, liefert die Sternalpunktion bereits positive Ergebnisse zu einem Zeitpunkt, in dem die röntgenologischen Veränderungen noch nicht zu erfassen sind. SAGER, CHOISSER und WELLER weisen auf die diagnostische Bedeutung dieser Methode bei der Unterscheidung von Myelom und Hyperparathyreoidismus mit multiplen Knochencysten hin.

Warum DUVOIR, LAYANI, PADOVANI und LAUDAT in drei Fällen bei der Sternalpunktion zu keinem positiven Ergebnis kamen, ist uns unklar.

Das ältere, von Pathologen stammende Schrifttum unterscheidet bekanntlich Myelome von verschiedenem Zellaufbau wie Plasmazellenmyelome, erythroblastische, lymphocytäre, myelocytäre, myeloblastische und gemischtzellige Myelome. Im Gegensatz zu dieser Vielfältigkeit des Zellaufbaues hat nun die Sternalpunktion bisher nur Plasmocytome zutage gefördert, woraus wir mit anderen Autoren schließen, daß das Myelom offenbar zellgenetisch einheitlicher Natur ist. Der scheinbare Widerspruch zu den Ergebnissen der früheren, auf autoptischen Befunden beruhenden Literatur erklärt sich zur Genüge aus der erheblich größeren Leistungsfähigkeit der Sternalpunktion, die mit hämatologischen Methoden arbeitet. Dem klinisch so einheitlichen Bild des multiplen Myeloms entspricht am besten die Geschwulst einheitlicher Genese und nicht Tumoren aus ganz verschiedenen Zellarten.

Das Knochenmarkbild beim multiplen Myelom ist von ähnlicher Eindeutigkeit und Beweiskraft wie das Bild des Erythrogenien- oder Myeloblastenmarkes. Eine charakteristische Zellart beherrscht durch ihre Masse den Ausstrich. Bei flüchtiger Betrachtung wird man diese eigenartigen Elemente zunächst als Plasmazellen ansprechen, weil sie deren allgemein bekannte Merkmale wie basisches, vakuolisiertes ungranuliertes Protoplasma und exzentrische Kerne mit perinukleärem Hof tragen. Nach genauerer Prüfung ergeben sich indessen deutliche Unterschiede gegenüber den Plasmazellen des normalen Markes. Gewöhnlich sind die Zellen — sie werden neuerdings nach dem Vorschlag WALLGRENs fast allgemein Myelomzellen genannt — meist wesentlich größer als die gleichartigen Elemente des normalen Knochenmarkes. Der Durchmesser kann über 20μ betragen. Die Protoplasmagrenzen sind oft verwaschen, manchmal auch polyedrisch. Die Plasmafärbung wechselt zwischen Tiefschwarzblau und einem sehr hellen Lichtblau. Das Plasma enthält häufig reichlich Vakuolen. Wenig beachtet scheint uns die Tatsache, daß das Protoplasma vieler Elemente auch rote Zonen

enthält, die manchmal große, gewöhnlich kernnahe Bezirke umfassen. Die in den entsprechenden Gegenden liegenden Vakuolen zeigen dann den roten Farbton am deutlichsten. Das Kernplasmaverhältnis ist, wie KLIMA hervorhebt, zugunsten des Kernes verschoben. Die Begrenzung des rundlichen oder ovalen Kernes ist äußerst distinkt, was zum Teil auf den perinukleären Hof zurückgeführt werden darf. Die Kernstruktur ist lockerer, als wir sie von den meisten normalen Plasmazellen kennen.

Nukleolen werden gewöhnlich in der Einzahl gefunden. Schon ZADEK und LICHTENSTEIN legen Wert auf die Feststellung, daß eine Verschiebung des Kernkörperchenverhältnisses zugunsten des Nucleolus wie bei den Zellen maligner Tumoren regelmäßig vorhanden ist. Charakteristisch ist das Vorkommen von Doppelkernen, auch sahen wir syncytiumähnliche Konvolute ohne erkennbare Zellgrenzen. Manchmal liegen diese Verbände auch mit deutlichen Zellgrenzen pflasterartig nebeneinander. Daß die Oxydasereaktion negativ ausfällt, braucht nicht besonders betont zu werden. Einheitlich ist die Meinung sämtlicher beteiligter Autoren, daß es sich hier um eine den Plasmazellen mindestens verwandte Zellart handelt. KLIMA hält die Myelomzellen für eine nicht ausgereifte Form der Plasmazellen und hat sich

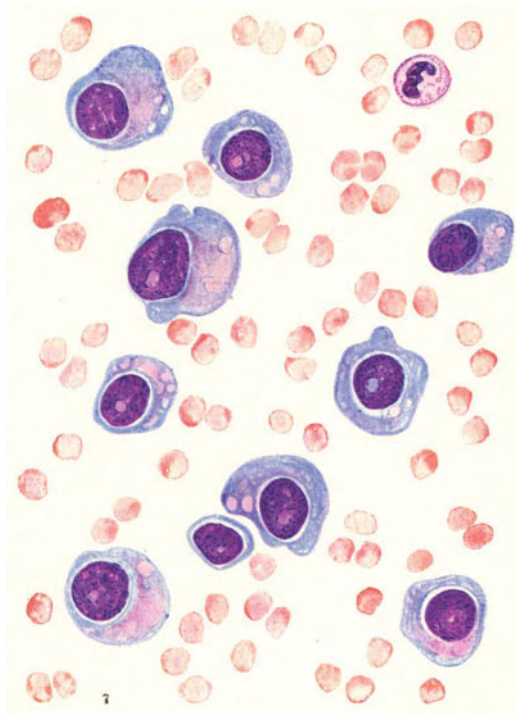


Abb. 16. Multiples Myelom. Myelomzellen im Markausstrich.

bemüht, eine entsprechende Entwicklungsreihe aufzuzeigen. Die Myelomzellen können in Mengen bis zu 50% der gesamten kernhaltigen Elemente und darüber gefunden werden (s. Abb. 16).

Sehr naheliegend bei diesen Beobachtungen war die Frage nach den Beziehungen der Plasmazellen des Blutes zu den Plasma- bzw. Myelomzellen des Knochenmarkes. Wiesen schon der alte, wenn auch seltene Befund von Plasmazellen im Blute bei Plasmocytomen und die Plasmazellenleukämien, die gleichzeitig mit Spontanfrakturen und Ausscheidung von BENCE-JONES'schem Eiweißkörper im Urin einhergehen können, wie z. B. der Fall von GLUZINSKY und REICHENSTEIN, auf innige Beziehungen zwischen den Zellen der Peripherie und der Bildungsstätte hin, so scheint MARKOFF jüngst einen entscheidenden Beitrag für die Identität der Mark- und Blutplasmazellen geliefert zu haben. Er fand in einem Fall von Serumkrankheit eine erhebliche plasmacelluläre Reaktion im Knochenmark, der am nächsten Tage eine

Vermehrung der Blutplasmazellen auf 18% folgte. Der Autor schließt daraus, daß die Plasmazellen des Blutes aus dem Knochenmark stammen. Wendet man diese Ergebnisse auf die Beziehungen des Myeloms zur Plasmazellenleukämie an, so darf man mit KLIMA schließen, daß Myelom wie Plasmazellenleukämie nur Varianten ein und desselben Krankheitsgeschehens sind.

Der einheitliche Befund der Myelomzellen bzw. Plasmazellen im Knochenmark bei multiplem Myelom hat auch die Frage des bis dahin rätselhaften Befundes der Hyperproteinämie einer Klärung nähergebracht. Bekanntlich beobachteten bereits 1928 PERLZWEIG, DEBRUE und GESCHICKTER erstmalig eine hochgradige Vermehrung des Plasmaeiweißes. Die Befunde wurden durch BANNICK und GREENE, BENNHOLD, MAGNUS-LEVY, DALLA VOLTA, JOHANSEN, FOORD u. a. bestätigt (genaue Literatur s. bei KEILHACK). Dabei wurde festgestellt, daß die Hyperproteinämie vorwiegend auf einer Zunahme der Euglobulinfraktion beruht. Auf Grund dieser Befunde beim Myelom hat ein Teil der Autoren die an Hand von tiereperimentellen Ergebnissen von P. TH. MÜLLER, MORAWITZ und REHN, JÜRGENS sowie KEILHACK geäußerte Ansicht ebenfalls ausgesprochen, daß die Eiweißkörper des Blutplasmas im Knochenmark entstehen. Die neuen, durch die Sternalpunktion erhobenen Befunde einer einheitlichen Zellart führten dann HENNING zu der Auffassung, daß die vermehrt gefundenen Plasmazellen als Produzenten des Euglobulins zu betrachten seien. ROHR, UNDRITZ und MARKOFF sind ihm in dieser Auffassung gefolgt. UNDRITZ hat sich bemüht, neues Material zur Stützung dieser Theorie beizubringen. Er fand bei den verschiedensten Tieren überall dort, wo Plasmazellen im Blut bzw. in der Hämolymphe vorkommen, auch reichlich Eiweißkörper im Blutplasma. Daraus zieht er den Schluß, daß zwischen Plasmazellen und Bluteiweißbildung enge Zusammenhänge bestehen.

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse der Sternalpunktion beim multiplen Myelom zusammen, so ergibt sich, daß sie für sich allein genommen die wichtigste diagnostische Methode darstellt, weil sie uns eine anatomische Diagnose ermöglicht.

b) Morbus Gaucher.

Die wichtigsten klinischen Symptome dieser seltenen Krankheit setzen sich bekanntlich zusammen aus Anämie mit Leukopenie und beträchtlichem Milz- sowie Lebertumor. Anatomisch findet man in Knochenmark, Leber und Milz in großer Menge die sog. GAUCHER-Zellen, sehr große, mit Phosphatid, in diesem Falle mit Cerasin, gespeicherte Reticulumzellen.

Die bisherigen Ergebnisse der Sternalpunktion sind nicht gleichartig. So gelang es PITALUGA und OOF nicht, im Sternalmark GAUCHER-Zellen zu finden, während das Milzpunktat sich als positiv erwies. Negativ verlief auch die Untersuchung von BARSCHACH und GURIN. In diesem Falle enthielt aber das Tibiamark die typischen Speicherzellen. Im Falle SOKOLOWSKI zeigte sich der Milzpunktionsbefund eindeutiger als der Sternalmarkausstrich. LÖWINGER und ROHR berichten über erfolgreiche Knochenmarkspunktionen. ROHR schildert dabei die charakteristischen Elemente als große, wabig gebaute Zellen, die in Gruppen zusammenliegen können. Sie zeichnen sich durch einen runden, sternförmigen, oft bereits pyknotischen Kern und durch ein großes Protoplasma aus, das in jüngeren Zellen basophil wolzig ist, in älteren eine leichtere Färbung zeigt.

KLIMA, der in drei Fällen erfolgreiche Punktionen ausgeführt hat, beschreibt außerdem ein eigenartig zerknittertes Aussehen des Protoplasmas. Die zahlreichen Falten umschließen phosphatidgefüllte Hohlräume. Das Cerasin kann im gefärbten Ausstrich nicht erkannt werden. Zwei- und mehrkernige Zellen sind keine Seltenheiten.

Faßt man diese Befunde zusammen, so ergibt sich, daß bei Verdacht auf Morbus Gaucher die ungefährliche Sternalpunktion ausgeführt werden sollte, ehe man zur Milzpunktion schreitet. Findet man im Markausstrich keine Gaucherzellen, so wird man zweckmäßig zu der zweiten eben genannten Methode übergehen, die am regelmäßigsten den entscheidenden Zellbefund liefert.

Über die beiden anderen, noch wesentlich selteneren bisher bekannten Speicherkrankheiten (NIEMANN-PICKSche und SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Erkrankung) sind anscheinend bisher Sternalmarkbefunde nicht mitgeteilt worden.

c) Retikulosen.

Auf dem außerordentlich unklaren Gebiet der Retikulosen hat bis jetzt auch die Sternalpunktion keine entscheidenden Ergebnisse liefern können. Die vereinzelt Fälle des Schrifttums, in denen eine Punktion ausgeführt wurde, sind bisher schwer deutbar. Am auffälligsten ist wohl der Befund ARINKINs, der in einem Falle 89% Reticulumzellen im Markausstrich ermittelte. DAMESHEK sah bei einem Patienten fast ausschließlich Bindegewebszellen im Markbilde. ROHR und HEGGLIN beschrieben viele polymorphe lymphoide Zellen, die teilweise in Verbänden lagen. Ob es sich bei diesen drei beschriebenen Fällen um ein einheitliches Krankheitsgeschehen handelt, steht dahin.

6. Tumoren im Knochenmark.

Mit der Einführung der Sternalpunktion war die Möglichkeit gegeben, Knochenmarkstumoren in vivo anatomisch zu erfassen. Mitteilungen über die seltenen primären Geschwülste des Markes, die mit der neuen Methode erfaßt werden konnten, scheinen bisher nicht vorzuliegen. In unserem Material findet sich ein Fall, der vielleicht als solcher aufgefaßt werden darf (kein autoptischer Befund!). Die Punktion ergab ein außerordentlich zellreiches Material mit zahlreichen kleinen grauen Bröckchen. Im gefärbten Ausstrich fanden sich massenhaft große, sehr polymorphe Zellen von deutlicher Spindelform. Der im Vergleich zur Zellgröße sehr umfangreiche Kern war außerordentlich zart strukturiert, ohne deutliche Nukleolen zu zeigen. Das wolkige graublau schmale Protoplasma bildete an den beiden gegenüberliegenden Polen des Kernes häufig fahnenartige Fortsätze. Auffallend war die große Polymorphie der Elemente. Zellen mit Doppelkern und viele Mitosen vervollständigen das Bild (s. Abb. 17). NÄGELI hielt den Fall am ehesten für ein Spindelzellsarkom.

Soeben veröffentlicht DRESSLER einen differentialdiagnostisch außerordentlich unklaren Fall mit Milztumor und Lungenveränderungen, der zunächst als Lymphogranulomatose aufgefaßt worden war. Die Sternalpunktion ergab einen typischen Befund, der die Diagnose „BOECKSches Sarkoid“ stellen ließ, nachdem alle übrigen diagnostischen Mittel eine Klärung nicht schaffen konnten. Im Markausstrich fand sich eine deutliche Verminderung der myelopoetischen, eine

geringe der erythropoetischen Elemente. Das in Paraffin eingebettete Material enthielt neben zahlreichen Knochenmarksriesenzellen zwei Knötchen, die sich aus unscharf begrenzten Epitheloidzellen und spärlichen Riesenzellen zusammensetzten. Auf Grund des Befundes wurde die BOECKSCHE Erkrankung angenommen. Die Beschreibung beweist einerseits die Leistungsfähigkeit der Methode auf dem Gebiete der Diagnostik und zeigt andererseits auch, daß dem Ein-

bettungsverfahren in bestimmten Fällen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt.

Wesentlich größer ist die praktische Bedeutung durch den Nachweis von Knochenmarksmetastasen, um die Natur unklarer Krankheitsbilder zu ermitteln. Bilder von Knochenmarksmetastasen sind bisher von REICH, CUSTER, DAMESHEK, MARKOFF, ROHR und HEGGLEN, HENNING, SCHULTEN, PICENA sowie KLIMA beschrieben worden. Hinsichtlich der Methodik nimmt die auf Knochenmarksmetastasen gerichtete Punktion eine Sonderstellung ein. ROHR und KLIMA weisen darauf hin, daß die Markgewinnung bei Anwesenheit von Geschwulstmetastasen oft schwierig sei. KLIMA führt diese Erfahrung auf die Gegenwart von sehr soliden Gewebsmassen im Markraum zurück, wodurch sich eine verhältnis-

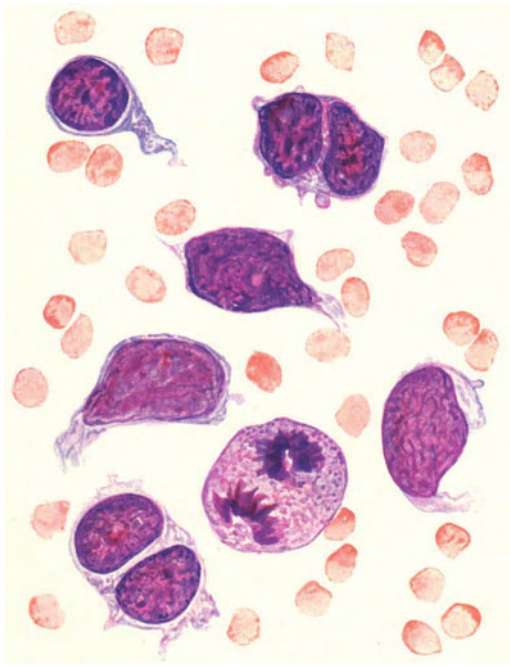


Abb. 17. Primäres Spindelzellsarkom im Knochenmark. Tumorzellen im Markausstrich.

mäßig hohe Zahl von negativen Befunden erklärte. Man muß sich nach den Erfahrungen der beiden Autoren oft mit kleinen Bröckchen, die in der Kanüle enthalten sind, begnügen. Für die osteoplastischen Carcinosen bestehen diese Ausführungen auch nach unseren Erfahrungen zu Recht. Bei diesen Formen, die sich schon durch das außerordentlich schwere Eindringen der Nadel in den Knochen verraten können, gelingt es in der Tat häufig schwer, Material zu gewinnen. Für die übrigen Fälle glauben wir, daß die Methode der diagnostischen Sternalpülung, die leicht Zellmaterial aus dem Verband losreißt, der einfachen ARINKINschen Aspirationsmethode überlegen ist.

In Anbetracht der hohen Prozentzahl von negativen Ergebnissen bei der Sternalpunktion hat HENNING vorgeschlagen, auf der Suche nach Metastasen das Sternum zu verlassen und am Orte der Wahl zu punktieren, der durch Auftreibungen, Spontanfrakturen, Druckschmerz oder Röntgenzeichen verdächtig erscheint. Auf diese Weise kann man in Rippen, Darmbeinkamm, Dornfortsätzen der Wirbel, Schädeldach und anderen Knochen entsprechende Befunde erheben. SCHULTEN hat mit dieser Modifikation ebenfalls Erfolg gehabt.

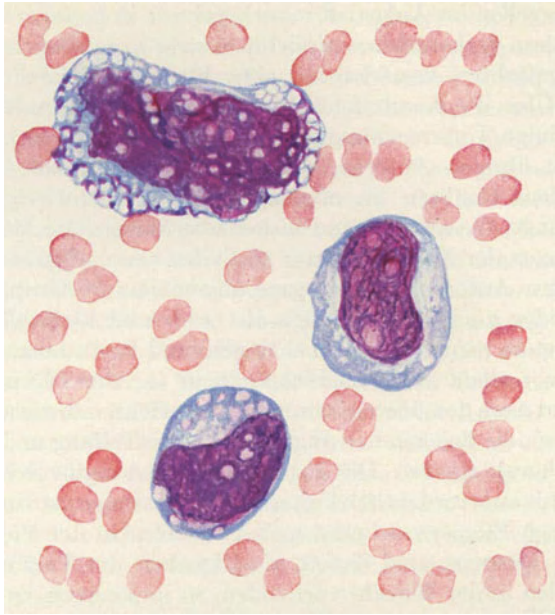


Abb. 18. Tumorzellen im Markausstrich bei Prostatacarzinom. „Großer Typ“.

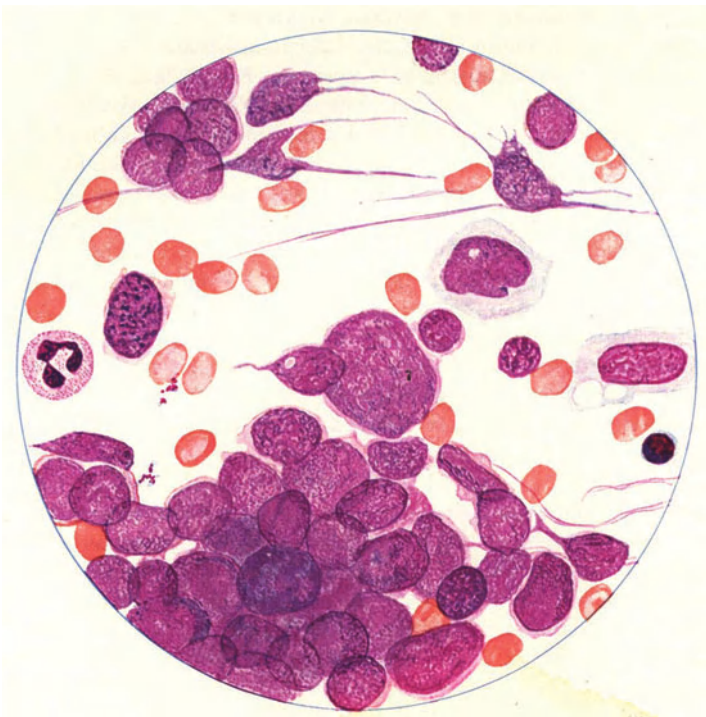


Abb. 19. Tumorzellen aus Rippenmetastasen bei Prostatacarzinom. „Kleiner Typ“.

Da die Tumorzellen im Ausstrich manchmal nur in geringer Menge bzw. nur in einzelnen Nestern vorkommen, empfiehlt es sich, worauf auch andere Autoren hinweisen, den gefärbten Ausstrich mit einer kleinen Trockenlinse sorgfältig zu durchforschen. Über die Kennzeichen von gefärbten Tumorzellen im Ausstrich liegen bereits einige Untersuchungen vor (QUENSEL, ZADEK). Wir stimmen überein mit den übrigen Autoren, daß die Erkennung von Tumorzellen im Knochenmark dem Geübten im allgemeinen keine Schwierigkeiten bereitet. ROHR und HEGGLIN, die anscheinend bisher über das größte Material verfügen, berichten, daß ihnen der Nachweis unter 80 Fällen von malignen Tumoren 14mal gelungen sei. Diese Autoren glauben, ganz allgemein zwei Gruppen von Tumorzellen unterscheiden zu können, die sie als groß- und kleinzelligen Typus bezeichnen. Der erstere wird von ihnen bei Magen- und Prostatacarcinom gefunden, der kleinzellige vor allem bei Bronchialcarcinom (s. Abb. 18 und 19).

Die Zellen sind nach den übereinstimmenden Berichten sowie nach den eigenen Erfahrungen durch die Zeichen der Jugend, lebhaftige Teilung und Degenerationsveränderungen charakterisiert. Die Jugend der Zellen ergibt sich aus den relativ großen Kernen, mit außerordentlich lockerem Chromatingerüst von verschiedenem Bau. Bei manchen Elementen findet man Nukleolen in der Vielzahl, eine Tatsache, die schon QUENSEL und ZADEK als Eigenheit der Tumorzellen ansehen. Sind die Nukleolen in der Einzahl vorhanden, so imponieren sie durch ihre auffällige Größe. Einen derartigen Befund hat ROHR abgebildet. Es bestätigt sich hier das von QUENSEL mitgeteilte Ergebnis, daß das Kernkörperchen-Kernverhältnis zugunsten der ersteren verändert ist. Während der höchste Wert nach QUENSEL bei normalen Zellen 0,2 betrug, konnten ROHR und HEGGLIN Zahlen bis zu 0,44 feststellen. Über die Form des Kernes läßt sich nichts Einheitliches mitteilen. Sie kann oval oder vielfach gelappt sein. Auch die Kerngröße ist starkem Wechsel unterworfen. Das Protoplasma ist fast immer blau, jedoch von sehr verschiedener Intensität der Färbung. In manchen Fällen sieht man eine zarte, lokale azurophile Granulation. Vakuolen kommen im Protoplasma und Kern vor, oft in einer auffällig hohen Anzahl. Charakteristisch für viele Fälle sind Doppelkerne und zahlreiche Mitosen. Über den histologischen Aufbau des Primärtumors läßt sich bei dem bisherigen Stand unserer Kenntnisse aus der Morphologie der gefärbten Zellen im Ausstrich noch nichts aussagen. Eine Reizung des hämopoetischen Gewebes durch die markfremden Zellen konnten wir in Übereinstimmung mit den übrigen Autoren nicht feststellen. Warum es bei der Knochenmarkscarcinose nicht selten zu einer Ausschwemmung von unreifen Zellen (Myelocyten und Normoblasten) kommt, ist nicht klar.

7. Leberkrankheiten.

Die bereits seit längerer Zeit bekannten Beziehungen zwischen Knochenmark und Leber regten verschiedene Autoren dazu an, die Sternalpunktionen auch bei Leberkrankheiten vorzunehmen. NÄGELI beschreibt an autoptischem Material bei Lebercirrhose ein fettreiches Mark mit vielen jugendlichen myeloischen Zellen. Mit der Zunahme der Leberverfettung soll in manchen Fällen eine Vakuolisierung reifer und unreifer myeloischer Elemente parallel gehen. ROHR untersuchte verschiedene Lebererkrankungen mit der Punktionsmethode und stellte dabei fast immer eine Wucherung des Reticulums fest, besonders bei der Cirrhose. Die atrophischen Cirrhosen zeigten häufig hyperplastisches Mark mit zahlreichen

Reticulumzellen, die stark Pigment und Fett phagocytiert hatten. SCHULTEN ist der Ansicht, daß bei allen Lebercirrhosen Markveränderungen, und zwar in Form einer starken Anisocytose der erythroblastischen und granulierten Elemente sowie einer Vermehrung von Plasmazellen, auftreten. Diagnostischen Wert mißt der Autor diesen Befunden nicht bei. MARKOFF beobachtete bei diffusen Leberschädigungen eine Veränderung im Sinne der retikulären Wucherung, wie sie bereits von ROHR beschrieben wurde. Bei Leberverfettung fand sich in den Reticulumzellen des Knochenmarkes keine Fettspeicherung. Wir selbst konnten an 2 Fällen keine stärkeren Abweichungen im Markaufbau feststellen, die eine Diagnose der Lebererkrankungen ermöglicht hätten. Die geschilderten Ergebnisse der Sternalpunktion bei Leberkrankheiten sind wenig charakteristisch. Die Zahl der bisher untersuchten Fälle ist aber wohl noch zu gering, um sichere Schlüsse auf den Zustand des Markes bei hepatischen Veränderungen zu ziehen. Jedenfalls stimmen die verschiedenen Autoren in der Ansicht überein, daß die Reticulumzellen vermehrt sind. Bei den oben mehrfach erwähnten Bedenken, die gegen die Sicherheit der quantitativen Beurteilung gerade der im ganzen Knochenmarksaufbau nach Zahl so wenig in Betracht kommenden retikulären Elemente anzuführen sind, ist es verständlich, wenn man hinsichtlich des diagnostischen Wertes dieser Sternalmarkbefunde noch zurückhaltend ist.

8. Bleivergiftung.

Den Verlauf einer chronischen Bleivergiftung im Blut und in den blutbildenden Organen haben KLIMA und SEYFRIED an Meerschweinchen und Kaninchen studiert. Im Knochenmark der Tiere (Rippe oder Tibia) fand sich anfangs eine Vermehrung der Makro- und Proerythroblasten. Daneben fiel eine starke basophile Punktierung der Erythrocyten auf. In späteren Stadien fand sich eine starke Rückbildung des roten Markanteils.

Veröffentlichungen über Sternalpunktionen am Menschen bei Bleivergiftung liegen bisher noch nicht vor. In früher untersuchten Fällen haben wir Besonderheiten nicht nachweisen können. Dagegen haben wir in der letzten Zeit zwei klinisch einwandfreie Fälle von chronischer Bleiintoxikation mit Koliken, Bleisaum und leichter sekundärer Anämie gesehen, bei denen sich im Blut 24 $\frac{0}{100}$ bzw. 7 $\frac{0}{100}$ basophilgetüpfelter Erythrocyten fanden. Der entsprechende Wert im Knochenmark betrug mit 48 $\frac{0}{100}$ im ersten Fall genau das Doppelte, im zweiten Fall mit 26 $\frac{0}{100}$ fast das Vierfache. Daneben bestand eine deutliche Vermehrung der jüngeren Granulocyten, insbesondere der Myelocyten und Promyelocyten.

Ob die stärkere Vermehrung der basophilgetüpfelten Elemente im Knochenmark gegenüber dem Blut einen Wert bei der Frühdiagnose oder Diagnose der Bleivergiftung besitzt, werden weitere Untersuchungen erweisen. Jedenfalls regt der beschriebene Fall dazu an, im Knochenmark bei fraglichen und sicheren Bleiintoxikationen besonders auf die Anzahl der getüpfelten Erythrocyten gegenüber der in der Peripherie zu achten.

9. Benzolvergiftung.

Knochenmarksuntersuchungen am Lebenden bei Benzolvergiftung sind bisher nur in vereinzelten Fällen durchgeführt worden. LAMY, KISSEL und PIERQUIN stellten bei chronischen beruflichen Schädigungen mit Anämie ein wenig zellreiches Mark mit leicht erhöhter Erythropoese fest. PERRIN KISSEL und

PIERQUIN beschreiben dagegen eine akute Vergiftung, bei der die Sternalpunktion eine Vermehrung der myeloischen Elemente im Knochenmark ergab. Je nach dem Grade und der Dauer der Benzoleinwirkung soll eine bestimmte Knochenmarksschädigung vorliegen. Die Verfasser empfehlen daher, in jedem Fall die Sternalpunktion heranzuziehen, um zu entscheiden, ob es sich um eine Agranulocytose, Panmyelophthise oder Leukämie infolge der Benzolvergiftung handelt. GALL schilderte einen Fall von akuter Benzolintoxikation mit Granulocytopenie und Anämie, bei dem im Knochenmark an Stelle des roten Markes reichliche Bindegewebswucherungen mit Hämosiderinablagerungen in den Makrophagen auftraten. STODTMEISTER beobachtete 5 Jahre lang einen Fall, bei dem im stets zellreichen Mark anfangs die Myelocyten, später die Stabkernigen vermehrt waren. Häufig ergab die Untersuchung eine toxische Granulation, immer eine Vermehrung der Normoblasten.

10. Einwirkung von Röntgenstrahlen.

Die hohe Strahlenempfindlichkeit des Knochenmarkes veranlaßte verschiedene Forscher, auch mit Hilfe der Sternalpunktion die Strahlenbeeinflussung des Markgewebes zu studieren. HEINECKE stellte kurze Zeit nach intensiven Röntgenbestrahlungen eine Hyperplasie und später eine völlige Zerstörung des Knochenmarkgewebes fest. Im Tierexperiment fand DOMAGK bereits nach Stunden Kernzerfall und vermehrte Phagocytose. ENGLMANN beschreibt nach Bestrahlung ein reines Fettmark mit völliger Rückbildung des blutbildenden Gewebes. WEGELIN fand ähnliche Veränderungen wie bei der aplastischen Anämie, besonders bei Radiumbestrahlungen.

An Punktionsergebnissen liegen nur drei Mitteilungen vor. NORDENSON beschrieb das Knochenmark nach Bestrahlung eines mediastinalen Lymphogranuloms als außerordentlich zellarm. Bei einer Vermehrung der Reticulum-elemente, insbesondere der Plasmazellen, waren die Normoblasten, Myelocyten und Promyelocyten deutlich vermindert. SCHULTEN führte an einem Falle von Lymphosarkom im Mediastinum zwei Punktionen aus. Das zellarme Mark enthielt auffällig viele Plasma- und Reticulumzellen. WÜNSCHE stellte fest, daß die roten Elemente in punktierten Wirbelkörpern strahlenempfindlicher als die weißen sind. Zeitweise trat eine Vermehrung der Riesenzellen nach Röntgenbestrahlung auf. Eine starke Monocytose im Mark soll die Überwindung der Markschädigung anzeigen.

Übereinstimmend bei dem geringen autoptischen und Punktionsmaterial findet sich also nach Röntgen- und Radiumbestrahlung eine Aplasie des Markes, sowohl des erythro-poetischen wie myelo-poetischen Apparates, bei einer Vermehrung des retikulären Systems.

11. Nachweis von Krankheitserregern.

Die Suche nach Krankheitserregern hat den Italiener PIANESE zur ersten Knochenmarkspunktion am Lebenden veranlaßt (1903). PIANESE kam es auf den Nachweis der Leishmaniosiserreger an. Auch SEYFARTH, dessen Sternaltrepanation in der Geschichte unserer heutigen Methode bedeutsam bleibt, kam zu seinen Untersuchungen anscheinend zunächst in der Absicht, Malaria-plasmodien im Punktat nachzuweisen.

Offensichtlich ist das Bestreben, die im reticuloendothelialen Apparat des Knochenmarks bei gewissen Infektionskrankheiten enthaltenen Erreger zu erfassen, gegenüber der rein hämatologischen Ausbeutung der Sternalpunktion erheblich in den Hintergrund getreten. Daß die Sternalpunktion sich als diagnostisches Hilfsmittel auch beim Nachweis verschiedener Erreger durchsetzen wird, beweisen einige Mitteilungen der letzten Jahre. Die kindliche Leishmaniose scheint durch die Sternalpunktion regelmäßig leicht nachgewiesen werden zu können. Jedenfalls berichtet KASSIRSKY, daß ihm der Erregernachweis, der früher durch die Milzpunktion geführt werden mußte, in 57 untersuchten Fällen durch den Brustbeinstich regelmäßig gelang. Der Liebenswürdigkeit unseres früheren Mitarbeiters PENEW verdanken wir einen von ihm angefertigten Markausstrich. Man findet die Parasiten teils frei liegend (offenbar aus zerstörten Zellen stammend), teils in höchst eindrucksvoller Weise in Reticulumzellen phagocytiert. Derartige Zellen können bis zu 20 Parasiten enthalten. In dem uns vorliegenden Präparat kann man die Leishmanien bei flüchtiger Betrachtung leicht mit Thrombocyten verwechseln. Sie unterscheiden sich von den Blutplättchen jedoch deutlich durch die viel gröbere schollige Anordnung der Kernsubstanz.

Für die Malaria lauten die Befunde noch widersprechend. So berichtet SCHULTEN, daß er in einem Falle von *Malaria tropica* mit sehr spärlichen Plasmodien im Blut die Erreger im Knochenmark nicht nachweisen konnte. Auch SCHOCH kommt zu dem Ergebnis, daß die Parasiten nicht häufiger als im peripheren Blut anzutreffen sind. Wir haben gelegentlich Plasmodien im Mark bei negativem Befund in dicken Tropfen finden können. Auch YOUNG und OSGOOD kommen auf Grund eigener Befunde zu der Ansicht, daß das Knochenmark stets reicher an Plasmodien sei als das Blut.

Für den Nachweis bakterieller Erreger hat HENNING die Forderung erhoben, daß das Sternalpunktat in unklaren Fällen öfters herangezogen werden sollte, weil es ihm gelungen war, hämolytische Streptokokken und Colibacillen bei gleichzeitig steriler Blutaussaat durch die Kultur nachzuweisen.

BASERGA und BARBAGALLO konnten in ähnlicher Weise in einem Falle von Endocarditis lenta Viridansstreptokokken im Knochenmark bei negativer Blutkultur sicherstellen.

GERBASI hat als erster bereits 1925 mit der Methode PIANESEs erfolgreich bei Kindern nach Typhusbacillen gesucht. Nach Bekanntwerden der ARINKINSchen Methode wurden weitere Mitteilungen von DEBRÉ, LAMY, SÉE, MALLARMÉ, DI BENEDETTO, BONNET und BROCA, STORTI und FILIPPI sowie von OTT gemacht. Insbesondere haben STORTI und FILIPPI die Leistungsfähigkeit der Sternalmarkuntersuchung auf breiter Basis geprüft. Sie konnten an 53 wiederholt punktierten Fällen beweisen, daß die Kultur des aspirierten Sternalmarkes wesentlich häufiger den Bacillennachweis erbringt als die gleichzeitig angelegte Blutkultur. Die Erklärung dafür ist mit größter Wahrscheinlichkeit in der Abfangfunktion des reticuloendothelialen Systems im Knochenmark zu suchen. BASERGA und BARBAGALLO weisen besonders darauf hin, daß der Typhusbacillus sich aus dem Sternum noch in der 5.—6. Krankheitswoche züchten läßt, wenn die Blutkultur längst negativ geworden ist. In der letzten Zeit schreibt OTT an Hand von 9 untersuchten Typhusfällen, daß die Sternalpunktion allein oft ein positives Ergebnis zeitigt, auch wenn alle übrigen Untersuchungsmethoden negativ ausfallen.

Bedeutungsvoll sind die Züchtungsergebnisse von SIGNORELLO sowie von BASERGA und BARBAGALLO beim Maltafieber. Die Brustbeinmarkkultur soll bei akuten Erkrankungen fast immer positiv ausfallen. Für unsere Breiten ergeben sich daraus gute Aussichten hinsichtlich der bakteriellen Diagnose der BANGSchen Krankheit.

Schließlich scheint auch die Diagnose miliärer Schübe bei der Tuberkulose in das Bereich der Knochenmarksuntersuchung zu fallen. Erfolgreiche Züchtungsversuche wurden bisher von DEBRÉ, LAMY, SÉE und MALLARMÉ vorgenommen.

Die bisherigen Befunde weisen darauf hin, daß der Sternalpunktion in Zukunft eine bedeutende Rolle beim Nachweis tierischer und bakterieller Erreger zufallen wird. Für Typhus und Maltafieber scheint der Beweis bereits erbracht zu sein. Die bis jetzt vorliegenden spärlichen Befunde bei septischen Erkrankungen lassen die Forderung berechtigt erscheinen, in unklaren Fällen bei negativem Ergebnis der Blutaussaat stets auch eine Markkultur anzulegen.

V. Die intraossale Injektion als therapeutische Methode.

JOSEFSON hat mit intrasternalen Injektionen von Leberextrakten bei perniziöser Anämie Remissionen erzielt. Auch ROVERSI und TANTURRI sowie PICENA berichten über gute Erfolge mit der intraossalen Hepatotherapie. PICENA glaubt, schnellere Remissionen mit dieser Methode erzielt zu haben als bei peroraler oder intramusculärer Anwendung. Daß diese Applikationsart des Leberextraktes therapeutisch der sonst üblichen überlegen ist, läßt sich unseres Erachtens durch die bisherigen Erfolge nicht einwandfrei beweisen.

Weitere therapeutische Möglichkeiten ergeben sich vielleicht für die Sternalpunktion bei der Behandlung der Agranulocytose. Ausgehend von den Untersuchungen BERNARDS über die Erzeugung experimenteller Erythroleukämien bei Ratten durch intraossale Teerinjektionen haben CODEVELLE, BERNARD und GUICHENÉ einen Fall von hämorrhagischer Aleukie mit derartigen Injektionen behandelt. Obwohl der Verlauf der Erkrankung nicht beeinflußt werden konnte, zeigte das Knochenmark 10 Tage nach der 4. Injektion eine Umwandlung des vorher leeren Markes in ein an Erythroblasten und jugendlichen myeloischen Zellen reiches Mark. Auch PICENA hat in einem sicheren Fall von aplastischer Anämie auffällige Erfolge mit der intrasternalen Teerbehandlung erzielt.

Eine Anwendung der intraossalen Therapie auf breiter Basis ist selbstverständlich auf Grund der Zugen, bis jetzt geschilderten Einzelfälle nicht möglich. Ob die Methode in Zukunft eine wesentliche Bedeutung erlangt, werden erst weitere Versuche ergeben.

IX. Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Ödementstehung¹.

Von

H. VON PEIN-Freiburg i. Br.

Mit 9 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	461
Einleitung	470
Begriffsbestimmungen	472
I. Die Onkodynamik der Capillaren	473
II. Der Einfluß des Gewebes auf die Ödementstehung	484
III. Der Einfluß der Salze auf die Ödementstehung	489
IV. Der Einfluß elektrischer Ladungen auf die Ödementstehung	496
V. Der Einfluß des Nervensystems auf die Ödementstehung	498
VI. Der Einfluß der Hormone und Vitamine auf die Ödementstehung	500
VII. Einwände gegen die Wirksamkeit der Onkodynamik bei der Ödementstehung	501
VIII. Über die Veränderungen der zu Ödem führenden Faktoren bei den einzelnen Krankheiten	507
Schlußfolgerungen	513

Literatur.

- ATCHLEY, LOEB, RICHARDS, BENEDICT and DRISCOLL: On the diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 297 (1933).
- ATZLER u. HERBST: Die Schwankungen des Fußvolumens und deren Beeinflussung. *Z. exper. Med.* **38**, 137 (1923).
- BARCROFT and KATO: Effects of functional activity in striated muscle and the submaxillary gland. *Philos. Trans. roy. Soc. Lond. B* **207**, 275 (1916).
- BARKER and KIRK: Experimental edema (Nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. *Arch. int. Med.* **45**, 319 (1930).
- BARRY, SHAFTON and IVY: Experimental edema in nephrectomized dogs. II. The rôle of water and chlorides. *Arch. int. Med.* **57**, 200 (1933).
- BECKMANN: Untersuchungen über den Eiweißgehalt und intermediären Zucker-, Wasser-, Harnsäure- und Kochsalzgehalt bei verschiedenen Ödemformen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **135**, 39 (1921).
- BEECHER, FIELD u. KROGH: The effect of walking on the venous pressure at the ankle. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **73**, 132 (1935).
- BENNETT: The causation and the treatment of oedema. *Brit. med. J.* **1934**, Nr 3855, 929.
- LOND, DODDS, LOND and ROBERTSON: A study of plasma protein loss with oedema but without proteinuria. *Lancet* **1930 II**, 1006.
- BENNHOLD: Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. *Erg. inn. Med.* **42**, 273 (1932).

¹ Aus der Medizinischen Klinik in Freiburg i. Br. (Leiter: Professor Dr. H. BOHNENKAMP). Auf Wunsch der Schriftleitung.

- BENNHOLD: Über die Vehikelfunktion der Eiweißkörper. In: Die Eiweißkörper des Blutplasmas von BENNHOLD, KYLIN, RUSZNYAK. Dresden 1938.
- BERGFELD: Untersuchungen über die Einwirkung der Ernährung auf die Schilddrüse im Kropfgebiet Oberbadens. (Im Druck.)
- BETTMANN: Über das traumatische harte Ödem des Handrückens. Arch. f. Orthop. **32**, 570 (1933).
- BLOOMFIELD: The effect of restriction of protein intake on the serum protein concentration of the rat. J. of exper. Med. **57**, 705 (1933).
- BLUM et v. CAULAERT: Le rôle du sel dans les néphrites. Paris 1931.
- BÖNNIGER: Die elastische Spannung der Haut und deren Beziehung zum Ödem. Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 163 (1905).
- BORNSTEIN u. BUDELMANN: Ödembildung durch arsenige Säure. Arch. f. exper. Path. **156**, 265 (1930).
- BRIGHT: Reports of medical cases. London 1827 und 1831.
- BRÖDER u. ENGEL: Einheimische Beriberi. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 88.
- BROWN and ROWNTREE: Blood volume in edema of glomerular nephritis and nephrosis. Arch. int. Med. **41**, 44 (1928).
- BRUCKMAN, D'ESORO and PETERS: The plasma proteins in relation to blood hydration. IV. Malnutrition and the serum proteins. J. clin. Invest. **8**, 577 (1930).
- — — Serum proteins and malnutrition or cachectic. J. clin. Invest. **8**, 591 (1930).
- BRUNN: Wie beeinflussen Kochsalzzulagen die Diurese im Wasserversuch? Zbl. inn. Med. **41**, 657 (1920).
- BURCH and SOLDEMAN: The estimation of the subcutaneous tissue pressure by a direct method. J. clin. Invest. **16**, 845 (1937).
- BÜRGER: Die Ödemkrankheit. Erg. inn. Med. **18**, 189 (1920).
- CARRIER u. REHBERG: Capillary and venous pressure in man. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **42**, 20 (1922).
- CLAUSSEN, F.: Über den Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **42**, 102 (1930).
- Über die Diurese der Herzkranken. I. Z. exper. Med. **83**, 231 (1932).
- Über die Diurese der Herzkranken. II. Erg. inn. Med. **43**, 764 (1932).
- CLURE, DE TAKÄTS and ZIMMERMANN: Mechanism of edema of renal type. Arch. int. Med. **51**, 819 (1933).
- COHNHEIM: Allgemeine Pathologie. Berlin 1884.
- COPE: The osmotic pressure of the blood proteins in nephritis. Quart. J. Med. **22**, 91 (1928).
- CURSCHMANN: Über klimakterisches Ödem. Med. Klin. **1933 II**, 1270.
- Neurotische Ödeme. MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/2. Berlin 1926.
- DAILEY: The equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma. J. of biol. Chem. **93**, 5 (1931).
- DARROW, HOPPER and CARRY: Plasmapheresis edema. I. The relation of reduction of serum proteins to edema and the pathological anatomy accompanying plasmapheresis. J. clin. Invest. **11**, 683 (1932).
- DEL BAERE: Wasserverteilung zwischen Blut und Gewebe als eine Funktion des kolloid-osmotischen Druckes und des Capillardruckes. Z. exper. Med. **78**, 590 (1931).
- Der kolloidosmotische Druck bei Verwendung verschiedener Membranen. Z. exper. Med. **87**, 176 (1933).
- DIENST: Na-K-Antagonismus in seiner Bedeutung für den Wasserstoffwechsel. Arch. f. exper. Path. **182**, 576 (1936).
- Über die regulierende Funktion peroraler Kochsalzgaben bei azidotischer Stoffwechsellage. Arch. f. exper. Path. **187**, 183 (1927).
- Ödem, Transmineralisation und Säurebasenhaushalt. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 471.
- DIETRICH: Gewebsquellung und Ödem in morphologischer Betrachtung. Virchows Arch. **251**, 533 (1924).
- DONNAN: Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Elektrolyten. Ein Beitrag zur physikalisch-chemischen Physiologie. Elektrochem. **17**, 573 (1911).
- DRINKER and FIELD: Lymphatics, lymph and tissue fluid. London 1933.

- DRURY and JONES: Observations upon the rate, at which oedema forms, when the veins of human limb are congested. *Heart* **14**, 55 (1927/29).
- EPINGER: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.
- Über Permeabilitätsänderungen im Capillarbereich. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1938**, 166.
- KAUNITZ u. POPPER: Die seröse Entzündung. Wien 1935.
- EPSTEIN: Concerning causation of edema in chronic parenchymatous nephritis. *Amer. J. med. Sci.* **154**, 638 (1917).
- Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis. *Amer. J. med. Sci.* **163**, 167 (1922).
- FARR, KERKHOFF and CONKLIN: Osmotic pressure of plasma proteins in nephritis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 720 (1931).
- and KERKHOFF: Plasma colloid osmotic pressure as a factor in edema formation and edema absorption. *Amer. J. Physiol.* **116**, 46 (1936).
- — Lowered colloid osmotic pressure leads to water and salt retention and edema formation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 1212 (1932/33).
- and SWANSON: The quantities of serum albumin, globulin and fibrinogen in the blood plasma in acute and chronic nephropathies. *Arch. int. Med.* **38**, 510 (1926).
- FARKAS, v.: Über die Wirkung des Albumin/Globulinquotienten auf den osmotischen Druck des Serums. *Z. exper. Med.* **50**, 410 (1926).
- Kochsalzeinfuhr und Ödemgenese. *Z. exper. Med.* **98**, 674 (1936).
- Der Kolloiddruck des Blutes. In „Die Eiweißkörper des Blutplasmas“ von BENNHOLD, KYLIN, RUSZNYAK. Dresden 1938.
- FISCHER, M. H.: Das Ödem. Dresden 1910.
- FREY, J.: Experimentelle Untersuchungen über den Blutkreislauf bei Einwirkung hydrostatischer Kräfte. *Habil.schr. Freiburg i. Br.* 1939.
- FRISCH, MENDEL and PETERS: The production of edema and serum protein deficiency in white rats by low protein diets. *J. of. biol. Chem.* **84**, 167 (1929).
- GANS: Die allgemeine pathologische Anatomie der Haut. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. IV/3. Berlin 1932.
- GELLHORN: Das Permeabilitätsproblem. Berlin 1929.
- GEORGI u. FISCHER: Humoralpathologie der Nervenkrankheiten. BUMKE u. FORSTERS *Handbuch der Neurologie*, Bd. VIII/1. Berlin 1935.
- GÉRONNE: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1936**.
- GILLIGAN, VOLK and BLUMGART: Observations on the chemical and physical relation between blood serum and body fluids. I. The nature of edema fluids and evidence regarding the mechanism of edema formation. *J. clin. Invest.* **13**, 365 (1934).
- GLATZEL: Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik. *Erg. inn. Med.* **53**, 1 (1937).
- GOLLWITZER-MEIER: Zur Ödempathogenese. *Z. exper. Med.* **46**, 15 (1926).
- GORKE u. TÖPPICH: Zur Klinik und Pathologie der Sublimatnephrose. *Z. klin. Med.* **92**, 113 (1921).
- GOVAERTS: Recherches cliniques sur la pression osmotique des colloïds du sérum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 680 (1924).
- Études cliniques de la pression osmotique des protéines du sérum dans la pathogénie des oedèmes et de la hypertension artérielle. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 116 (1924). — *Bull. Acad. Méd. Belg.* **4**, 161 (1924). — *Presse méd.* **1924 I**, 950.
- Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des oedèmes. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **7**, 356 (1927).
- Études de la composition du liquide d'oedème dans un cas d'oedème QUINCKE. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 339 (1928).
- Influence des ions chlore et sodium sur la pression osmotique des protéines sanguines. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **9**, 391 (1929).
- Le fonctionnement du rein malade. Paris 1936.
- GREENE, BOLLMANN, KEITH and WAKEFIELD: The distribution of elektrolytes between serum and transsudates. *J. of biol. Chem.* **91**, 203 (1931).
- and POWER: The distribution of electrolytes between serum and the in vivo dialysate. *J. of biol. Chem.* **91**, 183 (1931).
- GRÖNWALL: Über die Bedeutung des Verhältnisses zwischen Bluteiweißkonzentration und dem sog. kolloidosmotischen Druck. *Biochem. Z.* **276**, 293 (1935).

- HAAS: Fragen zur Pathologie des menschlichen Ödems. *Z. exper. Path. u. Ther.* **22**, 375 (1921).
- HAMBURGER: Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden 1912.
- HAND: Concentration of serum proteins in different types of edema. *Arch. int. Med.* **54**, 215 (1934).
- HANTSCHMANN: Ödeme bei Eiweißmangel. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 361.
- HASTINGS, SENDROY, SALVESEN and v. SLYKE: The distribution of electrolytes between transsudates and serum. *J. gen. Physiol.* **8**, 701 (1927).
- HEIDENHAIN: Die Lehre von der Lymphbildung. *Pflügers Arch.* **49**, 209 (1891).
- HELM: On the chemical composition of lymph from subcutaneous vessels. *Amer. J. Physiol.* **103**, 555 (1933).
- HEINECKE u. MEYERSTEIN: Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **90**, 101 (1907).
- HILL: Traumatisches Ödem. *Brit. med. J.* **1936**, Nr 3957.
- HOFF, F.: Über Dermographia elevata. *Z. exper. Med.* **57**, 253 (1927).
- Die Wassersucht. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 828.
- Wasserhaushalt und Säurebasenhaushalt. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 741, 789.
- und LEUWER: Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Capillaren des Menschen. *Z. exper. Med.* **51**, 1 (1926).
- HOFFMANN and Post: The influence of mineral metabolism upon nephrotic edema. *J. clin. Invest.* **12**, 613 (1933).
- HOMANS: *Ann. Surg.* **87**, 641 (1928). Zit. nach ZIMMERMANN u. DE TAKATS: *Arch. Surg.* **23**, 937 (1931).
- HÜLSE: Die Ödempathogenese vom anatomischen Gesichtspunkt betrachtet. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 63.
- IVERSEN: Behandlung und Pathogenese von Nephroseödem. *Acta. med. scand. (Stockh.)* **78**, 296 (1932).
- u. NAKAZAWA: Über die Biochemie des Filtrationsödems. *Biochem. Z.* **191**, 307 (1927).
- JANSEN: Die Ödemkrankheit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **131**, 144, 330 (1920).
- JONES: Peripheral complications of ulcerative colitis. *Med. Clin. N. Amer.* **16**, 119 (1933).
- and EATON: Postoperative nutritional edema. *Arch. Surg.* **22**, 159 (1933).
- — and WHITE: Experimental postoperative edema. *Arch. int. Med.* **53**, 649 (1934).
- JÜRGENS u. KAETHER: Über flüchtige Ödeme bei Leukämie. *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1167.
- KAYIKAWA: Der Einfluß der Gefäßnerven auf die Permeabilität der Gefäße. *Biochem. Z.* **133**, 391 (1922).
- KAUNITZ: Transmineralisation und vegetarische Kost. *Erg. inn. Med.* **51**, 218 (1937).
- u. SCHÖBER: Über die Veränderung der elektrostatischen Kräfte im Gewebe bei seröser Entzündung. *Z. klin. Med.* **131**, 219 (1937).
- KELLER: Die Elektrizität in der Zelle, 3. Aufl. Mährisch-Ostrau 1932.
- Elektrischer Faktor des Ödems. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 945.
- Der elektrische Faktor der Ernährung. Berlin 1936.
- KELLERMANN: Das Verhalten des kolloidosmotischen Druckes im Verlauf von Lebererkrankungen. *Z. exper. Med.* **100**, 337 (1937).
- KIEL: Ein Beitrag zur Funktion der Lamellenkörperchen. *Z. exper. Med.* **89**, 1 (1933).
- KLEIN: Studien über den Wasserstoffwechsel beim Diabetes mellitus sowie über die Einwirkung des Insulins auf denselben. *Z. exper. Med.* **43**, 665 (1924).
- Zur hormonalen Beeinflussung des Wasserhaushaltes beim Diabetes mellitus durch Insulin und Pituitrin. *Z. klin. Med.* **100**, 458 (1924).
- Über Insulin und Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2364.
- u. HOLZER: Über einen Fall von Stoffwechselstörung mit periodischer Oligurie und Ödemtendenz nach Grippeencephalitis. *Med. Klin.* **1927 I**, 8.
- KLINGMÜLLER: Capillardruck und Nephritis. *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 349.
- Über Capillardruck. *Z. exper. Med.* **47**, 244 (1925).
- KLODT u. DIENST: Ascites und Natriumretention. *Arch. f. exper. Path.* **182**, 262 (1936).
- KNAACK u. NEUMANN: Beiträge zur Ödemfrage. *Dtsch. med. Wschr.* **1917 II**, 901.
- KOCHINKI: Über den onkotischen Druck in den verschiedenen Lebensaltern. Inaug.-Diss. Kiel 1925.

- KOHMAN: The experimental production of edema as related to protein deficiency. *Amer. J. Physiol.* **51**, 378 (1920).
- KORANYI, v.: Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenerkrankungen. Berlin 1929.
- KROGH: Der Stoffaustausch durch die Capillarwände. Die Ödemtheorie. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 768.
- Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin 1929.
- LANDIS and TURNER: The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and the colloidosmotic pressure of the blood. *J. clin. Invest.* **11**, 63 (1932).
- u. NAKAZAWA: Beiträge zur Messung des kolloidosmotischen Druckes in biologischen Flüssigkeiten. *Biochem. Z.* **188**, 240 (1927).
- KUNSTMANN: Über die Wirkung der Zufuhr großer Wassermengen auf den Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **170**, 701 (1933).
- KÜRTEK: Ödemtendenz und Serumlipoidquotient. *Z. exper. Med.* **91**, 178 (1933).
- KYLIN: Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums während der Ödemausschwemmung. *Z. exper. Med.* **68**, 746 (1929).
- Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums während der Insulinbehandlung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 235 (1929).
- Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums während der Ödemausschwemmung in einem Fall von Myxödem. *Z. klin. Med.* **113**, 317 (1930).
- Über das Verhalten des kolloidosmotischen Druckes des Bluteserums während der Behandlung zweier Fälle mit nephrotischem Ödem. *Z. klin. Med.* **114**, 309 (1930).
- Der kolloidosmotische Druck im Bluteserum. *Z. exper. Med.* **70**, 683 (1930).
- Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums bei Diabetikern, besonders während der Insulinbehandlung. *Z. exper. Med.* **72**, 650 (1930).
- Der kolloidosmotische Druck des Bluteserums bei Morbus Basedowii und Myxödem. *Z. exper. Med.* **72**, 659 (1930).
- Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums und der Ödemflüssigkeiten bei akuten Glomerulonephritiden und Graviditätsnephritiden. *Z. exper. Med.* **73**, 328 (1930).
- Die Hypertoniekrankheiten. Berlin 1930.
- Über den intermediären Wasserstoffwechsel bei Ödementstehung und Ödemausschwemmung. *Z. exper. Med.* **77**, 289 (1931).
- Über die Bedeutung des kolloidosmotischen Druckes für die Ödempathogenese. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1034.
- Über den kolloidosmotischen Druck bei Anämien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **172**, 321 (1931).
- Über den kolloidosmotischen Druck bei der Ödemausschwemmung in einem weiteren Falle von Nephrose. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1351.
- Über den Einfluß des Insulins auf den kolloidosmotischen Druck. *Arch. f. exper. Path.* **161**, 692 (1932).
- Ein Nephrosefall mit niedrigem kolloidosmotischen Druck und ohne Ödem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 581 (1932).
- Zur Pathogenese des Nephroseödems. *Arch. f. exper. Path.* **168**, 121 (1932).
- Zur Frage der Pathogenese des Nephroseödems. *Acta. med. scand. (Stockh.)* **80**, 403 (1933).
- Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Senkung des kolloidosmotischen Druckes für die Ödempathogenese. *Arch. f. exper. Path.* **170**, 407 (1933).
- Der Blutdruck des Menschen. Dresden u. Leipzig 1937.
- u. v. PEIN: Studien über den kolloidosmotischen Druck. *Z. exper. Med.* **76**, 549 (1931).
- LANDERER: Die Gewebsspannung in ihrem Einfluß auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.
- LANDIS: The capillary pressure in frogmesentery as determined by microinjection methods. *Amer. J. Physiol.* **75**, 548 (1926).
- Microinjection-studies of capillary permeability. I. Factors of the production of capillary stasis. *Amer. J. Physiol.* **81**, 124 (1927).
- II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Amer. J. Physiol.* **82**, 217 (1927).

- LANDIS: III. The effect of lack of oxygen on the permeability of the capillary wall to fluid and the plasma proteins. *Amer. J. Physiol.* **83**, 528 (1927).
- The capillary blood pressure in mammalian mesentery as determined by the micro-injection method. *Amer. J. Physiol.* **93**, 353 (1930).
- Microinjection-studies of capillary blood pressure in human skin. *Heart* **15**, 209 (1930).
- JONAS, ANGEVINE and ERB: The passage of fluid and protein through the human capillary wall during venous congestion. *J. clin. Invest.* **11**, 717 (1931).
- and LEOPOLD: Inanition edema associated with tuberculous enteritis. *J. amer. med. Assoc.* **94 II**, 1378 (1930).
- LAUDAN et KOGAN: Disparition des oedèmes et troubles humoraux dans la néphrose lipidique. *Rev. belge Sci. méd.* **9**, 1 (1937).
- LAUDAT et GRANDSIRE: Le rôle respectif du chlore et du sodium dans la formation des oedèmes brightiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 251 (1930).
- LEHMANN u. MEESMANN: Ist die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis und des Kammervassers durch ein Donngleichgewicht bestimmt? *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1028.
- LEITER: The surface tension of the blood serum in nephritis. *J. clin. Invest.* **3**, 267 (1926/27).
- Experimental edema. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 173 (1928).
- Experimental nephrotic edema. *Arch. int. Med.* **48**, 1 (1931).
- Nephrosis. *Medicine* **10**, 135 (1935).
- LEPORE: Experimental edema produced by plasma protein depletion. *Arch. int. Med.* **50**, 488 (1932).
- LEWIS, I. H.: The route and rate of absorption of subcutaneously injected serum in relation to the occurrence of sudden death after injection of antitoxic horse serum. *J. amer. med. Assoc.* **76 II**, 1342 (1921).
- LEWIS, TH.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize. Berlin 1928.
- LICHTWITZ: *Klinische Chemie*. Berlin 1931.
- LINDER, LUNDSGAARD and v. SLYKE: The concentration of the plasma proteins in nephritis. *J. of exper. Med.* **39**, 887 (1924).
- — and STILLMAN: Changes in the volume of plasma and absolute amount of plasma proteins in nephritis. *J. of exper. Med.* **39**, 921 (1924).
- LIU, CHU, WANG and CHUNG: Nutritional edema I. Effect of level and quality of protein intake on nitrogen balance, plasma proteins and edema. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 250 (1931).
- LOEB, ATCHLEY, RICHARDS, BENEDICT and DRISCOLL: On the mechanism of nephrotic edema. *J. clin. Invest.* **11**, 621 (1932).
- — and PALMER: On the equilibrium condition between blood, serum and serous cavity fluids. *J. gen. Physiol.* **4**, 591 (1922).
- LÖHR: Über die Wirkung des Thyroxins auf den menschlichen Organismus. *Z. exper. Med.* **53**, 599 (1926).
- LOEPER et SIGNER: Les oedèmes hépatiques. *Paris méd.* **1936 II**, 345.
- LUCKNER: Über das Ernährungsödem und seine Entstehung. *Z. exper. Med.* **103**, 563 (1938).
- Über die gemeinsame Ursache des Hungerödems und des Ödems bei Beriberi. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1938**, 355.
- u. SCRIBA: Die Pathologie des Ernährungsödems während der Erkrankung, ihrer Entstehung und Heilung. *Z. exper. Med.* **103**, 586 (1938).
- LYON and DUNLOP: Studies in the nephrotic syndrome. *Edinburgh med. J.*, N. s. **42**, 68 (1935).
- MACLEAN: Edema as a problem in physiological regulation. *Physiologic. Rev.* **5**, 618 (1925).
- MAGNUS-LEVY: Alkalichloride und Alkalicarbonate bei Ödemen. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 594.
- Natriumbicarbonat und Kochsalzödeme. *Z. klin. Med.* **90**, 287 (1921).
- MAURIAC: *La pathogénie des oedèmes*. Paris 1937.
- MARK: Die Bedeutung vasomotorischer Vorgänge über den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **152**, 354 (1926).
- Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin 1935.
- MAN and PETERS: Permeability of capillaries to plasma lipoids. *J. clin. Invest.* **12**, 1031 (1933).
- MAYERS: The functional pathology of nephritis. *Quart. J. Med.* **19**, 273 (1925/26).

- MEBIUS: Ödementstehung der Beriberi und physiologische Wirkung des Vitamin B. *Virchows Arch.* **271**, 432 (1929).
- MENDE: Über Hyperämie und Ödem bei der Hemmung des Rückflusses durch die Stau-
binde. *Dtsch. Z. Chir.* **150**, 379 (1919).
- MENDEL: Oedema cutis proprium. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1502.
- MESTREZAT et LEDEBT: Des dialysats de sérum équilibrés in vitro. Le rôle compensateurs
des chlorures. *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 55 (1921).
- — Sur la composition des dialysats équilibrés in vivo. *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 81 (1921).
- MEULENGRACHT, IVERSEN and NAKAZAWA: Pernicious Anemia. Edema and reduction in
excretion of water. *Arch. int. Med.* **42**, 425 (1928).
- MEYER, L. F.: Idiopathische Ödeme im Säuglingsalter. *Erg. inn. Med.* **17**, 565 (1919).
- MEYER, P.: Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. I. Ödem
und Ödemausschwemmung. *Z. klin. Med.* **115**, 647 (1931).
- Der kolloidosmotische Druck biologischer Flüssigkeiten. *Erg. Physiol.* **34**, 18 (1932).
- Der kolloidosmotische Druck biologischer Flüssigkeiten. In „Medizinische Kolloidlehre“
von LICHTWITZ, LIESEGANG u. SPIRO. Dresden u. Leipzig 1935.
- MEYER-BISCH: Über den Einfluß des Thyreoidins auf den Wasser- und Schwefelgehalt der
Ödemflüssigkeit. *Z. exper. Med.* **34**, 424 (1923).
- u. GÜNTHER: Physiologie und Pathologie der Lymphbildung. *Erg. Physiol.* **25**, 574 (1926).
- MEYER u. HOLLAND: Die Messung des Druckes in Geweben. *Arch. f. exper. Path.* **168**,
580 (1932).
- MOLLIER: Über den Bau der Milzcapillaren. *Arch. mikrosk. Anat.* **76**, 608 (1910).
- MOLNAR u. GRUBER: Mit der Menstruation zusammenhängendes Ödem unklarer Genese.
Klin. Wschr. **1934 I**, 369.
- MOORE and v. SLYKE: The relationships between plasma specific gravity, plasma protein
content and edema in nephritis. *J. clin. Invest.* **8**, 337 (1930).
- MORAWITZ u. DENECKE: *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 659.
- MOSCOWITZ: Hypoproteinemia. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 1086 (1933).
- MUNTWYLER, WAY, BINNS and MYERS: Plasma protein content and plasma colloid osmotic
pressure in pathological conditions with spezial reference to the occurrence of edema.
J. clin. Invest. **12**, 495 (1932).
- MÜLLER, O.: Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen, Bd. 1.
Stuttgart 1937.
- NAKAZAWA, SEKI and INAVASHIRO: Kolloidosmotischer Druck des Blutes bei Beriberi bzw.
B₂-Avitaminose. *Tohoku J. exper. Med.* **15**, 177 (1930).
- NONNENBRUCH: Über die extrarenale Ödemgenese und Vorkommen von konzentriertem
Blut bei hypodermischen Nierenkranken. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **136**, 170 (1921).
- Pathologie und Pharmakologie des Wasserhaushaltes einschließlich Ödem und Ent-
zündung. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 17. Berlin 1924.
- Über den Bilanz- und intermediären Wasser- und Salzstoffwechsel und seine Beziehungen
zu den Serumproteinen. *Z. exper. Med.* **29**, 546 (1922).
- Diurese. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 11. 1933.
- Wasserhaushalt. *Balneologie* **4**, 257 (1937).
- u. KUDLICH: Chronischer Ödemzustand von nephrotischem Typus bei chronischer
Gastroenteritis. *Med. Klin.* **1931 I**, 541.
- OEHME: Grundzüge der Ödempathogenese. *Erg. inn. Med.* **30**, 1 (1926).
- Anmerkungen zur Behandlung kardialer Ödeme. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1410.
- Die Abhängigkeit der Wasser-Salzbestimmung des Körpers vom Säurebasenhaushalt.
Klin. Wschr. **1933 II**, 1410.
- ORBACH: Über die Pathogenese des sog. traumatischen Ödems (neurotisches Akroödem).
Mtschr. Unfallheilk. **41**, 481 (1934).
- ORFNER: *Klinische Symptomatologie innerer Krankheiten*, Bd. 2. Berlin u. Wien 1926.
- PAYNE and PETERS: The plasma proteins in relation to blood hydration. VIII. Serum
proteins in heart disease. *J. clin. Invest.* **11**, 103 (1931).
- PEIN, v.: Untersuchungen über den Anteil der Niere an der Regulierung des onkotischen
und osmotischen Druckes im Blut. *Z. exper. Med.* **82**, 387 (1932).
- Der KAUFFMANNsche Wasserversuch als Herzfunktionsprüfung. *Klin. Wschr.* **1933 II**,
1935.
- Über Ödementstehung. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1486.

- PETERS: Salt and water metabolism in nephritis. *Medicine* **11**, 435 (1932).
- BRUCKMANN, EISENMAN, HALD and WAKEMAN: The plasma proteins in relation to blood hydration. IX. Serum proteins in the terminal stages of renal diseases. *J. clin. Invest.* **11**, 113 (1931).
- — — — — VI. Serum proteins in nephritis edema. *J. clin. Invest.* **10**, 941 (1931).
- and EISENMAN: The serum and proteins in diseases not primarily affecting the cardiovascular system or kidneys. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 808 (1933).
- KYDD and EISENMAN: Serum proteins in diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 355 (1933).
- WAKEMAN and EISENMAN: The plasma proteins in malnutrition. *J. clin. Invest.* **3**, 491 (1926/27).
- PFÄFF u. HEROLD: Grundlagen einer neuen Therapieforschung der Tuberkulose. Leipzig 1937.
- PLESCH: Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie der Blutmenge. *Z. klin. Med.* **93**, 241 (1922).
- POYNTON and LOND: Gastro-jejuno-colic fistula with oedema. *Lancet* **1930 II**, 2240.
- ROMINGER: Mehlnahrschäden in *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. III. Berlin 1931.
- RONDERATH: Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. *Erg. Path.* **32**, 91 (1938).
- ROTH u. v. SZENT-GYÖRGYI: Plasmaeiweißbild — onkotischer Druck — Ödembereitschaft bei der Sublimatniere. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 726.
- — Die Eiweißfraktionen des Blutplasmas, der kolloidosmotische Druck, die Störung des Säurebasengleichgewichtes des Organismus bei der Sublimatnephrose. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1792.
- ROUVIÈRE et VALETTE: Physiologie de la système lymphatique. Paris 1937.
- RUNGE u. KESSLER: Der normale onkotische Druck im Blutplasma. *Münch. med. Wschr.* **1924 II**, 1816.
- — Beitrag zur Physiologie des Wasserstoffwechsels in der Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.* **126**, 45 (1925).
- RUSZNYAK: Untersuchungen über die Entstehung des Ödems bei Nierenkranken. *Z. exper. Med.* **41**, 532 (1924).
- Plasmaeiweiße und Ödem in „Die Eiweißkörper des Blutplasmas“ von BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK. Dresden 1938.
- SCHADE: Untersuchungen zur Organfunktion des Bindegewebes. *Z. exper. Path. u. Ther.* **11**, 396 (1912); **14**, 1 (1913).
- Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 3. Aufl. Dresden 1923.
- Wasserstoffwechsel. OPPENHELMERS *Handbuch der Biochemie*, Bd. 8. 1924.
- Die Wasserbindung in den Kolloiden, medizinisch betrachtet. *Kolloid-Z.* **35**, 302 (1924).
- Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung. *Erg. inn. Med.* **32**, 425 (1927).
- Die Molekularpathologie der Entzündung. Dresden 1935.
- u. CLAUSSEN: Der onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Ödeme. *Z. klin. Med.* **100**, 363 (1924).
- — u. BIRNER: Die Onkodynamik der Capillaren und ihre Anwendung auf klinische Fragen. *Z. klin. Med.* **108**, 581 (1928).
- — HAEBLER, HOFF, MOCHIZUCKI u. BIRNER: Weitere Untersuchungen zur Molekularpathologie der Entzündung. Die Exsudate. *Z. exper. Med.* **49**, 334 (1926).
- HEPP, PICH u. v. PEIN: Die Pulsationsübertragung von der Arterie auf die Vene und ihre Bedeutung für den Blutkreislauf. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 131 (1936).
- u. MENSCHEL: Quellungsmessungen am menschlichen Bindegewebe und ihr Ergebnis für die M. H. FISCHERSche Theorie der Säureentstehung der Ödeme. *Kolloid-Z.* **31**, 171 (1922).
- — Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen (Wasser-austausch im Gewebe, Lymphbildung und Ödementstehung). *Z. klin. Med.* **96**, 279 (1923).
- SCHITTENHELM u. EISLER: Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins auf den Eiweiß-Wasser- und Mineralstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **61**, 239 (1928).
- u. SCHLECHT: Die Ödemkrankheit. *Z. exper. Med.* **9**, 1 (1919).
- SCHLOSS: Untersuchungen über den Einfluß der Salze auf den Säuglingsorganismus. *Zbl. Kinderheilk.* **71**, 296 (1920).
- SEYDERHELM u. LAMPE: Zur Frage der Blutmengenbestimmung. *Z. exper. Med.* **41**, 1 (1924).

- SIEBECK: Die Wasserausscheidung durch die Nieren und der Wasserhaushalt des Organismus. Dtsch. Arch. klin. Med. **128**, 173 (1919).
- Über den Salz- und Wasserwechsel bei Nierenkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 311 (1921).
- Physiologie des Wasserhaushaltes. BETHE u. BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17. Berlin 1927.
- Pathologie der Endothelfunktion beim Morbus Brightii. Klin. Wschr. **1927 I**, 343.
- Der Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1927 II**.
- SHELBURNE and EGLOFF: Experimental edema. Arch. int. Med. **48**, 51 (1931).
- SLYKE, v.: Observations on the courses of different types of BRIGHT'S disease. London 1930.
- SNELL: Oedema due to inanition. Proc. staff. Meet. Mayo-Clin. **1930**. Zit. nach Lancet **1930 II**, 591.
- STARKENSTEIN: Wasserhaushalt und Durststillung. Klin. Wschr. **1927 I**, 147.
- STARLING: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J. of Physiol. **19**, 312 (1895/96).
- The glomerular function of the kidney. J. of Physiol. **24**, 317 (1899).
- STEINMANN: Zur Ätiologie des umschriebenen chronischen Ödems. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **45**, 43 (1938).
- STAPP: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1936**.
- u. SCHROEDER: Beriberi-Erkrankung beim Menschen, hervorgerufen durch übermäßigen Zuckergenuß. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 763.
- STOLTE: Behandlung der Ödeme beim Diabetes. Med. Klin. **1933 II**, 999.
- STRAUB: Mineralhaushalt. Balneologie **4**, 268 (1937).
- STRAUSS: Zur Behandlung und Verhütung der Nierenwassersucht. Ther. Gegenw. **1903**, 193.
- Untersuchungen über den Wassergehalt des Blutserums bei Herz- und Nierenwassersucht. Z. klin. Med. **60**, 501 (1906).
- Wirkung großer Wassermengen auf den Organismus. Klin. Wschr. **1922 I**, 1302.
- TENDELOO: Allgemeine Pathologie. Berlin 1925.
- THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1929.
- THOMPSON, W. O., P. K. THOMPSON and DAILEY: The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **14**, 94 (1928).
- VEIL: Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. Erg. inn. Med. **23**, 655 (1923).
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten. MOHR-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/1. Berlin 1931.
- Über die Beeinflussung des Wasserhaushaltes in „Wege der Kreislaufbehandlung“ (Nauheimer Fortbildungslehrgänge, Bd. XII). Dresden 1936.
- VULLIET: Hartes traumatisches Ödem des Hand- und Fußrückens. Zbl. Chir. **29**, 1105 (1902).
- WAHLGREN: Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. Arch. f. exper. Path. **61**, 97 (1909).
- WATERFIELD: Changes of blood volume in patients with edema of renal origin. J. clin. Invest. **9**, 589 (1931).
- The effect of posture on the circulating blood volume. J. of Physiol. **72**, 110 (1931).
- The effect of posture on the volume of the leg. J. of Physiol. **72**, 121 (1931).
- WEECH, GOETTSCH and REEVES: Nutritional edema. I. Development of hypoproteinemia on a diet deficient in protein. J. of exper. Med. **61**, 299 (1935).
- — II. Hypoalbuminemia and the augmentation of tissue fluid. J. of exper. Med. **61**, 717 (1935).
- and LING: Nutritional Edema. Observations on the relation of the serum proteins to the occurrence of edema and to the effect of certain inorganic salts. J. clin. Invest. **10**, 869 (1931).
- WEGELIN: Schilddrüse. HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8. Berlin 1926.
- WEINGARTEN: Über Kochsalzersatzmittel. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 137.
- WENCKEBACH: Das Beriberi-Herz. Berlin u. Wien 1934.
- WHITE, FIELD and DRINKER: On the protein content and normal flow of lymph from the foot of the dog. Amer. J. Physiol. **103**, 34 (1933).
- WIDAL et JAVAL: La cure de déchloruration. Son action sur l'œdème, l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale. Presse méd. **1903**, No 51.

- WIDAL, LUMIÈRE et COTONI: Le rôle du chlorure de sodium dans les oedèmes provoqués par le bicarbonate de soude à doses massives. *Semaine méd.* **1911**, 325.
- WIRZ: Elephantiasis. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. VIII/2. Berlin 1931.
- WOLFERTH: Inanition edema associated with alimentary disturbances in adults. *Med. Clin. N. Amer.* **8**, 785 (1924).
- WYSS, v.: Über Ödeme durch Natrium bicarbonicum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **111**, 93 (1913).
- YAMAGUCHI: Entstehung des venösen Stauungsödems und Resorption desselben bei nieren-gesunden und -kranken Menschen. *Tohoku J. exper. Med.* **9**, 273 (1927).
- YOUMANS: Nutritional edema. *Internat. Clin.* **4**, 120 (1936).
- BELL, DONLEY and FRANK: Endemic nutritional edema. II. Serum proteins and nitrogen balance. *Arch. int. Med.* **50**, 843 (1932).
- WELLS, DONLEY and MILLER: The effects of posture (standing) on the serum protein concentration and colloid osmotic pressure of blood from the foot in relation to the formation of edema. *J. clin. Invest.* **12**, 965 (1933).
- ZIMMERMANN and DE TAKÀTS: The mechanism of thrombophlebotic edema. *Arch. Surg.* **23**, 937 (1931).

Einleitung.

Das Wasser spielt im Aufbau und im Stoffwechsel des Menschen eine entscheidende Rolle. Es besitzt die Möglichkeit in alle Organe hinein, durch alle Membranen oder Grenzflächen hindurch zu wandern. Im Organismus besteht ein ständiges Strömen von Flüssigkeit verschiedenster Konzentration und Zusammensetzung. Eine Vielzahl von Reaktionen und Regulationen sind wirksam, um einen bestmöglichen Zustand zu erreichen und Störungen abzuwehren. Durch zweckentsprechende Regelung von Einfuhr und Ausfuhr wird eine weitgehende Gleichmäßigkeit der Flüssigkeitszusammensetzung im Innern unseres Körpers gewährleistet. Die Stoffwechselforgänge greifen immer wieder störend ein, woraufhin sofort entsprechende verschiedenartigste Regulationen zum Ausgleich einsetzen. Die Körperflüssigkeiten haben für unsere im Verhältnis zum lebenden Organismus allerdings groben Untersuchungsmethoden eine erstaunlich gleichmäßige Zusammensetzung, wodurch aber allein das Leben des Menschen ermöglicht wird. Im Laufe der Phylogenese sind die Umweltbedingungen der Zelle immer konstanter geworden. Die älteste dürfte wohl die Isoionie in bezug auf das Verhältnis der Natrium- zu den Kalium- und Calciumionen sein. Später kamen die Isotonie, die Isohydrie, die Isothermie und die Isoosmose sowie viele andere hinzu (SCHADE). Der Angriff auf eine Konstante löst stets Reaktionen des ganzen Systems aus, es bestehen weitgehende Wechselbeziehungen der Organsysteme und Regulationsmechanismen untereinander.

Der Wassergehalt unseres Körpers ist ebenfalls außerordentlich konstant. Das Körpergewicht des Gesunden zeigt unter gleichen Versuchsbedingungen nur sehr geringe Schwankungen. Gegenüber Wasserentzug ist der menschliche Organismus sehr empfindlich, während der Entzug der sonstigen Nahrung lange Zeit ertragen werden kann. Der Körper ist in der Lage, haushälterisch mit der Flüssigkeit umzugehen. Große Flüssigkeitsmengen werden z. B. bei der Verdauung in den oberen Darmabschnitten abgesondert und in den unteren fast restlos wieder resorbiert. Ebenso paßt sich die Niere weitgehend in ihrer Arbeit den Notwendigkeiten des Organismus an und stellt bald einen sehr konzentrierten, bald einen stark verdünnten Harn her.

Das Ödem zeichnet sich dadurch aus, daß eine Störung dieser Regulationsmechanismen vorhanden ist, wodurch es zu einer über das physiologische Maß hinausgehenden Ansammlung von Flüssigkeit in den Geweben kommt, von denen Haut und Muskulatur ganz im Vordergrund stehen. Indessen ist die Ödemflüssigkeit nicht nur quantitativ, sondern meist auch qualitativ von der normalen Gewebsflüssigkeit unterschieden. Zwar liegen genaue Analysen über die normale Gewebsflüssigkeit nicht vor, da diese an Menge zu gering ist, um gewonnen werden zu können. Aber die Ödemflüssigkeit zeigt verschiedenen Gehalt an einzelnen Stoffen besonders an Eiweiß je nach der Ursache der Entstehung, woraus man schließen kann, daß es sich nicht nur um eine quantitative Veränderung des Flüssigkeitsgehalts der Gewebe handelt.

Ödem entsteht bei einer großen Anzahl von Erkrankungen und ist teils im ganzen Organismus mehr oder minder stark ausgeprägt, teils örtlich begrenzt. Stets handelt es sich um eine Störung der Austauschvorgänge zwischen Gewebe und Blutcapillarsystem, sowie bei manchen Kranken auch des Lymphcapillarsystems. Nachdem BRIGHT in vielen Fällen von Wassersucht eine Erkrankung der Nieren festgestellt hatte, glaubte man, daß das Ödem zurückzuführen sei auf die Unfähigkeit der Niere, das angebotene Wasser auszusecheiden, was zur Folge haben sollte, daß sich dieses im Gewebe ablagere. Erst als man die Erkenntnisse der physikalischen Chemie und besonders der Kolloidchemie auf Fragen der normalen und pathologischen Physiologie übertrug, gelang es, nähere Einblicke in die Vorgänge bei der Ödementstehung zu gewinnen. STARLING war der erste, der seiner Zeit weit vorauseilend bereits 1899 den Austausch der Flüssigkeit durch die Capillarwand entgegen der bisherigen Ansicht einer sekretorischen Eigenschaft dieser Wand (HEIDENHAIN) auf das Zusammenspiel des osmotischen Drucks der Eiweißkörper des Blutes und des in den Capillaren herrschenden hydrostatischen Drucks zurückführte. Diese Ansicht blieb lange Zeit ohne Berücksichtigung. v. KORANYI stellte die Theorie einer osmoregulatorischen Funktion des Ödems auf. STRAUSS sowie WILDAL und JAVAL fanden den günstigen Einfluß kochsalzfreier Kost bei Kranken mit Ödemen und führten sie auf eine Unfähigkeit der Niere, Kochsalz auszusecheiden, zurück.

1912 gab M. H. FISCHER einen neuen Anstoß zum Studium des Ödems mit kolloidchemischen Methoden, dadurch daß er nachzuweisen glaubte, daß das Ödem durch eine Veränderung des Gewebes bedingt durch abnorme Säuerung hervorgerufen werde. Trotzdem diese Ansicht später eingehend widerlegt wurde, gab sie doch den Anstoß zu weiterer experimenteller Erforschung des Wasserhaushalts mit Methoden und Gedankengängen der Kolloidchemie. BAYLISS übertrug die STARLINGSchen Versuchsergebnisse bereits auf therapeutische Fragen, indem er Kochsalzlösung, die zur Auffüllung des Gefäßsystems bei starken Blutverlusten benutzt wurde, Gummilösung zusetzte, um durch den dadurch erzeugten kolloidosmotischen Druck der Lösung ein längeres Verweilen in der Blutbahn zu erreichen. EPSTEIN (1917) versuchte als erster die Ödeme bei den Nierenkranken auf eine Störung im Gleichgewicht Capillardruck—kolloidosmotischer Druck zurückzuführen, da seine Bestimmungen des Eiweißgehaltes des Plasmas stark erniedrigte Werte zeigten, was bereits auch schon von BRIGHT selbst gefunden war.

Einen großen Aufschwung nahm die Bearbeitung dieser Fragen, als es gelang, einfache Methoden zur Messung des kolloidosmotischen Drucks zu gewinnen

(KROGH und NAKAZAWA, SCHADE und CLAUSSEN, GOVAERTS). Die eingehendste, sich über Jahrzehnte erstreckende, ganz systematische, insbesondere experimentelle Bearbeitung der physikalisch-chemischen Grundlagen der Ödementstehung erfolgte durch H. SCHADE und seine Mitarbeiter. Bereits 1912 sprach er auf dem Kongreß für Innere Medizin über „Physikochemische Beiträge zur Ödemfrage“ und die letzte dieses Gebiet betreffende Arbeit wurde erst nach seinem allzu frühen Tode 1936 in der Zeitschrift für Kreislaufforschung veröffentlicht. 1927 wurden die bis dahin vorliegenden Untersuchungsergebnisse von ihm zusammengefaßt in den Ergebnissen der Inneren Medizin in der Arbeit „Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung“, die ein umfassendes Bild der Möglichkeiten des Einflusses physikalisch-chemischer Kräfte auf den Wasser-austausch gab. Seit dem Erscheinen dieser Darstellung, die die letzte war, die das Problem der Ödementstehung in dieser Zeitschrift erörterte, sind außerordentlich zahlreiche Untersuchungsergebnisse insbesondere von Bestimmungen und Messungen bei Kranken mit den verschiedensten Ödemformen bekannt geworden, die zusammenzufassen, mit den experimentellen Ergebnissen zu vergleichen und die sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen darzulegen, ich als die mir gestellte Aufgabe ansehe.

Begriffsbestimmungen.

Als Ödem bezeichnet man die Ansammlung tropfbar freier Flüssigkeit im Gewebe (VOLHARD, DIETRICH, SIEBECK, MAURLAC), wobei im Erscheinungsbild das Ödem der Haut, das Anasarka, ganz im Vordergrund steht. Häufig sind auch große Flüssigkeitsansammlungen in den serösen Höhlen nachzuweisen. Es handelt sich um eine Störung des Flüssigkeitsaustausches zwischen dem Blut und dem Gewebe, die zur Anschoppung von extracellulär gelegener, durch Punktion leicht zu gewinnender, seröser Flüssigkeit im Bindegewebe führt. Die Bezeichnung „Ödem“ wird bereits von HIPPOKRATES gebraucht.

Die Diagnose Ödem wird gestellt, wenn es gelingt, durch Fingerdruck eine Delle in der Haut zu erzeugen, die nach Wegnehmen des Fingers sich nicht sofort, sondern nur ganz allmählich wieder ausgleicht. Jedoch ist solches Verfahren ein ziemlich grobes. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung können bis zu 6 Liter Flüssigkeit zurückgehalten werden, ohne daß Fingerdruck eine Delle zu hinterlassen braucht. Eine solche Flüssigkeitsvermehrung kann nur durch ständige Gewichtsbestimmungen erkannt werden und wird als Präödem bezeichnet.

Wichtig vor allem ist die Unterscheidung zwischen Ödembereitschaft und manifestem Ödem. Wir sehen bei Kranken mit Ödemen, daß die Menge der zurückgehaltenen Flüssigkeit meist wenig konstant ist. Änderungen der Ernährung, der Körperlage u. a. m., die beim Gesunden kaum zu einer Schwankung seines Wasserbestandes führen, können beim Ödemkranken große Gewichtsveränderungen durch Flüssigkeitsverlust in kurzer Zeit hervorrufen und zu so starker Diurese führen, daß Ödeme nicht mehr nachweisbar sind. Die Rückkehr zur alten Lebensweise zeigt aber, daß, wenn die eigentliche Ödemsursache nicht beseitigt wurde, die Flüssigkeitsansammlungen sofort wieder neu auftreten. *Es kann also Ödembereitschaft vorliegen, ohne daß manifestes Ödem besteht.* Dieses ist lediglich Symptom einer bestehenden Ödembereitschaft. Es wird bei unseren Untersuchungen notwendig sein, die Faktoren, die die Ödembereitschaft

verursachen, von denen, die bei bestehender Ödembereitschaft zu tastbarem Ödem führen, zu trennen.

Weiterhin ist es notwendig bei der Erörterung der Ödementstehung zu bedenken, daß zur Ablagerung einer Flüssigkeit im Gewebe Kraftwirkungen erforderlich sind, die entweder die Flüssigkeit anziehen und festhalten oder auf sie einen Druck ausüben und sie von der Rückkehr in die normalen Bahnen zurückhalten. Krankhafte Vorgänge können solche Kräfte entstehen lassen oder normalerweise vorhandene Kraftwirkungen verstärken oder abschwächen, wodurch dann eine Störung der Regulation eintreten kann. Da der Flüssigkeitsgehalt der Gewebe in gesunden Tagen ein außerordentlich gleichmäßiger ist, gilt es nach den Kräften zu suchen, die die Flüssigkeitsverschiebung vom Blut ins Gewebe erzeugen und zur Anschoppung von freier Flüssigkeit im Gewebe führen. Bezeichnend für diese Flüssigkeit ist, nur dann sprechen wir von Ödem, daß sie vom Bindegewebe nicht aktiv festgehalten wird, sondern außerordentlich leicht verschieblich ist und durch Punction ohne einen besonderen Kraftaufwand nach außen abfließen kann. Andere Flüssigkeitsansammlungen bleiben außer Betracht, da dabei nicht freie Flüssigkeit, sondern Quellung wie bei Beriberi oder Ablagerung einer ortsfremden schleimartigen Substanz wie bei Myxödem besteht, es sich also nicht um ein Ödem im strengen Sinne des Wortes handelt.

I. Die Onkodynamik der Capillaren.

Nach SCHADE kann man den menschlichen Organismus als Ganzes für seine innergeweblichen Wasseraustauschvorgänge schematisch in ein Dreikammersystem (Abb. 1) gliedern; 1. das Blut, 2. das Bindegewebe, 3. das Zellprotoplasma. Diese Kammern sind durch Scheidewände voneinander getrennt, von denen sich die zwischen dem Blut und dem Bindegewebe normalerweise weitgehend verhält wie eine dialytische Membran, d. h. wie eine

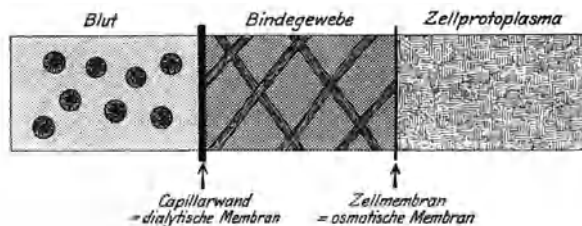


Abb. 1. Dreikammersystem des menschlichen Körpers. (Nach SCHADE.)

Membran, die für Kolloide undurchlässig, für echt gelöste Stoffe aber durchgängig ist, während die zwischen Bindegewebe und Zellprotoplasma von osmotischen Gesetzen beherrscht wird, soweit man von dem Verhalten der lipidlöslichen Stoffe und den Vorgängen der Zellernährung absieht (HAMBURGER, SCHADE). Das Wasser kann also in alle drei Räume ungehindert durch die Grenzflächen eintreten, während die meisten echt gelösten Substanzen nur durch die Capillarwand treten können und die Kolloide von beiden Grenzflächen zurückgehalten werden. Für unsere Betrachtung des Verhaltens dieser Membranen ist es nicht wesentlich, ob es sich tatsächlich um solche handelt, oder nur um sich wie Membranen verhaltende Grenzflächen, wie es bisher für die Zellwand noch nicht entschieden ist. Ich gehe daher auf diese Frage nicht näher ein, zumal es sich beim Ödem nach den bisherigen Untersuchungen um eine Störung des Wasseraustausches ganz überwiegend zwischen dem Blut und dem Bindegewebe handelt.

Die Eiweißdurchlässigkeit der Capillarwand vorausgesetzt, können infolge der Abtrennung der drei Kammern voneinander kolloidchemische Kräfte wirksam werden. Bereits von STARLING wurden als solche auf der Seite des Blutes bezeichnet der hydrostatische Druck in der Capillare mit dem Bestreben, Flüssigkeit abzupressen und der osmotische und Quellungsdruck der Eiweißkörper, kolloidosmotischer (STARLING) oder onkotischer (SCHADE) Druck genannt, mit dem Bestreben, Flüssigkeit an sich zu ziehen¹.

Von SCHADE und CLAUSSEN wurde experimentell das Zusammenspiel dieser beiden Kräfte und ihr Einfluß auf einen etwaigen Durchtritt der Blutflüssigkeit durch die Capillarwand geprüft. Sie stellten sich zu diesem Zweck möglichst enge capillare Röhren her aus Kollodium (Spontanultrafilter nach Wo. OSTWALD)

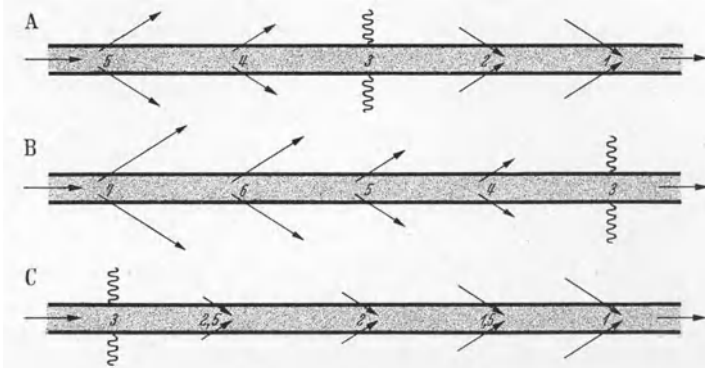


Abb. 2. Abhängigkeit der dialytischen Wandströmungen vom mechanischen Druck der Durchströmung.
(Nach SCHADE und CLAUSSEN.)

und erhielten dadurch eine Membran, die undurchlässig war für Eiweiße, aber durchlässig für Wasser und echt gelöste Stoffe. Es gelang, derartige Capillaren in beliebiger Länge herzustellen. Durch zwischen zwei Capillaren eingeschaltete Steigröhren aus Glas konnte man den Druckabfall verfolgen und weiter durch zwischengeschaltete kleine Gummischläuche Flüssigkeit mittels Spritze entnehmen, um die Veränderungen der Kolloidkonzentration während des Versuches auf den einzelnen Capillarstrecken festzustellen. Schließlich ermöglichte noch die Messung von Ein- und Ausflußmenge, das Ausmaß durch die Capillarwand hindurchgetretener Flüssigkeit zu bestimmen. Solche Modellcapillaren wurden mit kolloidhaltiger und nichtkolloidhaltiger Lösung bei den verschiedensten Druckverhältnissen durchströmt. Dabei stellten die Untersucher fest, daß, enthielten die Capillaren eine nicht kolloidhaltige Lösung, in ihrem ganzen Verlauf ein Abfall des hydrostatischen Drucks und ein Ausstrom der Flüssigkeit aus der Capillare stattfindet. Bei Verwendung einer kolloidhaltigen Flüssigkeit war der Abfall des hydrostatischen Drucks ebenfalls vorhanden, aber wesentlich

¹ Der Ausdruck „kolloidosmotischer Druck“ wird den Verhältnissen im Blut nicht völlig gerecht, denn es handelt sich nicht nur um osmotische Wirkungen, sondern ebenfalls um einen Quellungsdruck. SCHADE schlug daher den Ausdruck „onkotischer Druck“ vor. Neuerdings wird von GRÖNWALL und v. FARKAS die indifferente Bezeichnung „Kolloiddruck“ benutzt. Da indessen im in- wie ausländischen Schrifttum ganz überwiegend seit den Arbeiten STARLINGS der Begriff „kolloidosmotischer Druck“ gebraucht wird, wird er auch in diesem Bericht beibehalten werden.

stärker infolge der Viscosität der Flüssigkeit. Wurde der anfängliche hydrostatische Druck relativ niedrig gewählt und konnte die Flüssigkeit am Ende der Capillare frei ausströmen, so fanden SCHADE und CLAUSSEN nur im Anfangsteil der Capillare einen Austritt von Flüssigkeit, und zwar solange der hydrostatische Druck höher war als der kolloidosmotische Druck der Durchströmungsflüssigkeit. Dann trat eine Umkehr des Flüssigkeitsstroms ein. Durch das Überwiegen des kolloidosmotischen Drucks über den Capillardruck wurde nunmehr Flüssigkeit in die Capillare hineingesogen. Wurde der hydrostatische Druck entsprechend eingestellt, so konnte erreicht werden, daß trotz regen Flüssigkeitsaustausches durch die Capillarwand die Gesamtmenge der Durchströmungsflüssigkeit bei Beginn und Schluß des Versuches gleich blieb, d. h. daß ebensoviel Flüssigkeit

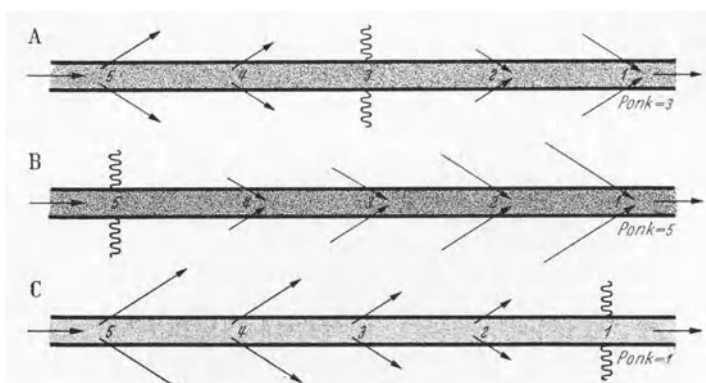


Abb. 3. Abhängigkeit der dialytischen Wandströmungen vom onkotischen Druck der durchströmenden Flüssigkeit. (Nach SCHADE und CLAUSSEN.) (Pank = kolloidosmotischer Druck.)

wie im Anfang der Capillare abgegeben in der zweiten Hälfte wieder aufgenommen wurde. Wurde dann bei gleichbleibendem kolloidosmotischem Druck der hydrostatische Druck erhöht, so war die Folge, daß der sog. Umkehrpunkt des Flüssigkeitsstroms zum Ende der Capillare hin verschoben wurde, d. h. daß der Flüssigkeitsausstrom den Wiedereinstrom überwog (Abb. 2). Das gleiche Ergebnis trat ein, wenn der hydrostatische Druck nicht verändert, der kolloidosmotische Druck aber erniedrigt wurde. Auch dabei war der Flüssigkeitsausstrom stärker als der Einstrom (Abb. 3). Wurden die Größen in umgekehrter Richtung verändert, so trat das Gegenteil ein. Die Pfeile in den Abbildungen geben die jeweilige Richtung des Flüssigkeitsstroms, die Wellenlinien den Umkehrpunkt an.

Dieses Verhalten des Zusammenspiels des hydrostatischen Drucks mit dem kolloidosmotischen Druck bei eiweißdichter Wandung in einer Capillare bezeichneten SCHADE und CLAUSSEN als *Onkodynamik der Capillaren*. Voraussetzung für das oben geschilderte Zusammenspiel der beiden Kräfte in bezug auf die Gesetzmäßigkeit der Umkehr des Flüssigkeitsstroms waren folgende Bedingungen:

1. Engheit der Röhren,
2. hohe Dialysierfähigkeit der Wandungen,
3. Durchströmtsein mit kolloidhaltiger Lösung,
4. Verwendung eines dem kolloidosmotischen Druck der Durchströmungsflüssigkeit entsprechenden Durchströmungsdrucks.

Soll diese an den Modellcapillaren geprüfte Onkodynamik auch im tierischen und menschlichen Körper ihre Wirksamkeit entfalten, so ist zunächst zu prüfen, ob die vier Vorbedingungen im Organismus erfüllt sind.

1. Die Engheit der Röhren ist dadurch gegeben, daß sich der Flüssigkeitsaustausch im Capillargebiet abspielt.

2. Die zweite Vorbedingung betrifft das Problem der Durchlässigkeit der Capillaren. Entsprechen die Capillaren des Organismus den Modellcapillaren von SCHADE und CLAUSSEN? Eine derartig gestellte Frage muß unbedingt verneint werden. Bei den organischen Haargefäßen handelt es sich um lebende Gebilde mit außerordentlicher Fähigkeit, sich den Bedürfnissen des Organismus entsprechend zu verhalten. Sie können sich öffnen und schließen, sich erweitern je nach dem Blutbedürfnis des entsprechenden Gewebes (KROGH). Weiße Blutkörperchen können durchtreten, ohne eine Läsion zu hinterlassen. Weiterhin ist der Bau der Capillarwand nicht in allen Organen der gleiche. Von den Milzcapillaren z. B. ist bekannt, daß sie Lücken in ihrem Bau aufweisen, so daß auch so große Gebilde wie die roten Blutkörperchen ständig hindurchtreten (MOLLIER).

Die für die Regulierung des Wasserhaushalts entscheidende Frage ist hier aber nur die, ob sich die menschlichen Capillaren *in bezug auf ihre Eiweißdurchlässigkeit* verhalten wie die Modellcapillaren. Auch SCHADE setzt nicht die tote Membran der lebenden Capillarwand gleich, wie oftmals behauptet worden ist, sondern nur, daß sich letztere in bezug auf ihre Durchgängigkeit normalerweise verhält wie eine eiweißundurchlässige dialytische Membran. Das trifft allerdings nicht für alle Organe zu. Die Milzcapillaren sind, wie schon erwähnt, für alle Blutbestandteile durchgängig, die Lebercapillaren wahrscheinlich stets für Eiweiße, wodurch der hohe Eiweißgehalt der Lymphe des Ductus thoracicus vorwiegend bedingt wird. Sonst aber haben alle Versuche ergeben, daß die normalen Capillaren, insbesondere des subcutanen Bindegewebes und der Muskulatur im Ruhezustand für Eiweiße undurchlässig sind (KROGH, GELHORN). Es gelingt z. B. nicht, aus der Lymphbahn einer ruhenden Extremität Lymphe zu gewinnen (BARCROFT und KATO, MARX). Die Angabe, daß Erweiterung der Capillaren schon bereits zu einem Durchtritt von Eiweiß ins Gewebe führen (KROGH), wurde durch LANDIS widerlegt. Er zeigte, daß der Eiweißdurchtritt in KROGHs Versuchen nicht erfolgte wegen der Erweiterung der Capillaren, sondern infolge ihrer Schädigung durch das in diesen Versuchen benutzte Urethan. HOFF prüfte die Durchlässigkeit der Capillaren gegenüber einem kolloidalen Farbstoff (Kongorot), der nach den Untersuchungen BENNHOLDs an das Albumin des Serums gebunden wird, das von den Eiweißkörpern das kleinste ist. Das Kongorot durchtritt die normale Capillarwand nicht, auch nicht, wenn eine Erweiterung durch Amylnitrit oder durch die Hyperämie nach Blutleere eintritt. Andererseits enthält aber die bei Bewegungen der Extremität eines Hundes gewonnene Lymphe Spuren von Eiweiß, die wahrscheinlich aus dem Blutplasma stammen, dann also durch die Capillarwand getreten sein müssen (WHITE, FIELD und DRINKER). Indessen ist die Menge im Verhältnis zur durchgeflossenen Blutmenge außerordentlich gering. In einem Versuch z. B. wurden nur 0,57 ccm Lymphe mit einem Eiweißgehalt von 1,52 bis 1,98% in $10\frac{1}{4}$ Min. gewonnen. Der wirkliche Eiweißdurchtritt kann also nur sehr gering gewesen sein. Versuche mit Quaddelbildung (TH. LEWIS) und

Cantharidinblasen (GÄNSSLEN), bei denen Eiweißdurchtritt festgestellt und auf Grund dieser Befunde auf Eiweißdurchlässigkeit der Capillarwand geschlossen wurde, können nicht als Versuche über das normale Verhalten angesehen werden, sondern beruhen bereits auf lokalen Veränderungen der Durchlässigkeit, die nicht für das allgemeine Capillarnetz zutreffen. Daß solche Steigerung der Durchlässigkeit bereits als krankhafter Vorgang aufgefaßt werden muß und nicht mehr als „physiologische Reaktion“ (O. MÜLLER), zeigt der Umstand, daß sie zu Blasen- und Quaddelbildung geführt hat, also zu Zuständen, die eindeutig nicht mehr als normale bezeichnet werden können. Eine ähnliche Eiweißdurchlässigkeit, wie sie bei der Blasenmethode erzielt wird, führt, wenn sie nicht örtlich begrenzt, sondern im gesamten Capillargebiet vorhanden ist, zu den schwersten lebensbedrohlichen Zuständen, wie die ausgedehnten Versuche von EPPINGER, KAUNITZ und POPPER über den Kollaps ergaben.

Nehmen wir eine geringe Eiweißdurchlässigkeit der Capillarwand an, so werden die Verhältnisse der Onkodynamik dadurch verändert im Sinne einer Erniedrigung des wirksamen kolloidosmotischen Drucks, denn es ist stets nur der Druck der Eiweißmoleküle wirksam, die von der Capillarwand zurückgehalten werden. Wie aber erörtert, ist die Eiweißdurchlässigkeit, von bestimmten Organen abgesehen, normalerweise, wenn überhaupt vorhanden, dann sehr gering. Es tritt dadurch eine wesentliche Veränderung des kolloidosmotischen Drucks nicht ein. Für eine weitgehende Eiweißundurchlässigkeit sprechen weiterhin die Beobachtungen, daß eiweißfreie Lösungen, die einer physiologischen Salzlösung entsprechen, subcutan injiziert, eiweißfrei bleiben (KROGH), und daß das Eiweiß von subcutan injiziertem Serum im Ductus thoracicus schon nach 40 Minuten, im Blut aber erst nach $3\frac{1}{2}$ Stunden nachweisbar ist (J. H. LEWIS). Möglicherweise benutzt aber der Organismus, vielleicht auf dem Wege über die Vasomotoren, Veränderungen der Durchlässigkeit für Eiweiße, um auf diese Weise regulierend auf die Onkodynamik durch Herabsetzung des wirksamen kolloidosmotischen Drucks einwirken zu können, wobei dann die Lymphgefäße für den Abtransport der durchgetretenen Eiweiße sorgen würden.

Die hohe Dialysierfähigkeit ist gewährleistet durch den zarten Bau der Capillarwand, die, wie alle Versuche ergeben haben, für Gase wie echt gelöste Stoffe außerordentlich durchlässig ist (HAMBURGER, KROGH, MACLEAN). KROGH faßt seine Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Capillarwand für die Krystalloide folgendermaßen zusammen: „Überblicke ich alle mir bekannten Tatsachen, so stehe ich nicht an zu sagen, daß es keinen zuverlässigen Beweis dafür gibt, daß die Capillaren einen hindernden oder fördernden Einfluß auf die Diffusionswanderung irgendwelcher Krystalloide durch das Endothel hindurch ausüben könnten.“ Es dürfte somit die zweite Vorbedingung der Onkodynamik im Organismus verwirklicht sein.

3. Durchströmte sein mit kolloidhaltiger Lösung. Auch diese Vorbedingung ist im menschlichen Organismus erfüllt. Das Blut enthält beim Gesunden 6,5—8,5 g-% Eiweiß, das kolloidal gelöst ist. Eine kolloidhaltige Lösung bedingt einmal eine Erhöhung der Viscosität dieser Flüssigkeit. Dadurch wird beim Durchstrom durch eine Capillare ein stärkerer Abfall des Strömungsdrucks hervorgerufen als bei einer Lösung, die keine Kolloide enthält. Dieser starke Druckabfall ist, wie schon erörtert, für die Onkodynamik wichtig.

Vor allem wesentlich ist aber der kolloidosmotische Druck einer solchen Lösung. Unter diesem Druck versteht man die gesamte wasseranziehende Kraft einer Kolloidlösung. Man bestimmt diese Größe, indem man mißt, bei welchem Druck gerade keine Flüssigkeit aus einer kolloidalen Lösung abgepreßt werden kann, wobei man als Grenzfläche eine eiweißdichte Membran aus Kollodium oder Zellophan benutzt (SCHADE und CLAUSSEN, KROGH und NAKAZAWA, GOVAERTS, KYLIN und v. PEIN). Der normale kolloidosmotische Druck des menschlichen Blutes beträgt 300—400 mm Wasser (Zusammenstellung bei v. FARKAS). Er ist abhängig vom Eiweißgehalt des Serums, allerdings ihm nicht direkt proportional, sondern der kolloidosmotische Druck steigt bei zunehmender Eiweißkonzentration stärker an. Sehr verschieden groß ist der kolloidosmotische Druck der einzelnen Eiweißfraktionen. Derjenige des Fibrinogens ist so gering, daß er im allgemeinen vernachlässigt werden kann (v. FARKAS). Der kolloidosmotische Druck des Albumins ist wesentlich höher als der des Globulins (GOVAERTS, v. FARKAS). Die absoluten Zahlenwerte der beiden Untersucher weichen allerdings voneinander ab. Eine 1%ige Albuminlösung hat nach v. FARKAS einen Druck von 68 mm, nach GOVAERTS von 75 mm, 1% Globulinlösung 25 bzw. 19,5 mm H₂O. Man hat auf Grund dieser Zahlen in zahlreichen Veröffentlichungen den kolloidosmotischen Druck aus den Bestimmungen des Albumin- und Globulingehalts errechnet. Man erhält dadurch aber ungenaue Werte, einmal weil die Angaben der beiden Autoren ja bereits deutlich voneinander abweichen, und zweitens, weil, wie schon erwähnt, besonders bei höheren Konzentrationen keine direkt proportionale Beziehung zwischen kolloidosmotischem Druck und Eiweißgehalt des Serums besteht. Temperatur und Änderung des Salzmilieus im Rahmen der im Organismus vorkommenden Größenordnungen bewirken keine wesentliche Änderung des Drucks (v. FARKAS, KROGH und NAKAZAWA, KYLIN und v. PEIN). Bei Säuglingen ist der kolloidosmotische Druck im allgemeinen etwas niedriger als später (KOCHINKI, P. MEYER, KYLIN), ebenfalls in höherem Alter über 60 Jahren (KOCHINKI) nimmt er wieder ab. Die Höhe des kolloidosmotischen Drucks im Blut scheint ganz vorwiegend von der Niere reguliert zu werden (v. PEIN).

Alle Meßmethoden bestimmen den Druck bei Verwendung einer eiweißdichten Membran. Benutzt man aber eine Membran, die nicht völlig eiweißundurchlässig ist, wie man sie sich durch Veränderung der Kollodiumkonzentration herstellen kann, so ändert sich der Wert für den kolloidosmotischen Druck, und zwar wird er um so niedriger, je durchlässiger die Membran ist (KROGH, DEL BAERE, eigene Untersuchungen). Leider aber ist es bisher technisch nicht möglich, mehrere Membranen genau gleicher Eiweißundurchlässigkeit herzustellen, so daß es nicht gelingt, den fraktionierten kolloidosmotischen Druck vergleichend zu messen. Aufschlußreich würden derartige Untersuchungen wahrscheinlich werden für die Bestimmung des wirklich wirksamen kolloidosmotischen Drucks im Blut bei Kranken mit nicht eiweißundurchlässiger Capillarwand. In solchen Fällen entspricht der gemessene kolloidosmotische Druck nicht dem wirklich in vivo wirksamen, sondern der letztere ist dann niedriger, und zwar um so mehr, je hochgradiger die Durchlässigkeit für Eiweiße ist. Im Schrifttum findet man häufig auch die Angabe, daß der kolloidosmotische Druck des Blutes durch den Eiweißgehalt der Ödemflüssigkeit herabgesetzt würde, da auch dieser einen osmotischen Druck entfalte, der dem im Blut entgegengesetzt wirken müßte.

Eine solche Ansicht trifft indessen nicht zu, solange die Capillarwand für diese Eiweiße durchgängig ist. Da man annehmen muß, daß die Eiweißkörper der Ödemflüssigkeit aus dem Blut stammen, müssen sie also durch die Capillarwand getreten sein. Sie können daher auch keine osmotischen Kräfte entfalten, solange die Durchlässigkeit der Capillaren fortbesteht, so daß eine derartige Kraftentfaltung bei der Ödementstehung nicht angenommen werden kann.

4. Capillardruck. Die Messung des Capillardrucks bereitet technisch große Schwierigkeiten. SCHADE selbst hat solche Messungen nicht vorgenommen, sondern auf Grund der Untersuchungen am Capillarmodell einen Druckabfall von annähernd 5 cm auf 1 cm Hg in der menschlichen Capillare angenommen. Auf Grund älterer Messungen des Capillardrucks von KYLIN sowie CARRIER und REHBERG, die einen wesentlich geringeren Druck als den von SCHADE angenommenen fanden, kam KROGH zu einer Ablehnung der Onkodynamik. Die außerordentlich sorgfältigen schwierigen Untersuchungen von LANDIS führten aber zu ganz anderen Ergebnissen als die bisherigen Messungen. Die Untersuchungen von CARRIER und REHBERG werden von ihm als unzuverlässig bezeichnet, da sie innerhalb weniger Sekunden durchgeführt werden müßten, ihre Meßcapillare den Blutfluß unterbrach und Messungen nur im venösen Teil vorgenommen wurden. Durch Verwendung sehr feiner Glascapillaren, die den Blutstrom nicht unterbrachen, ist es LANDIS mit Hilfe eines Mikromanipulators gelungen, den Druck in verschiedenen Teilen der Capillaren zu messen. Diese Untersuchungen wurden zunächst am Mesenterium des Frosches, später aber auch bei anderen Tieren und an Menschen vorgenommen. Dabei ergab sich, daß der Capillardruck im arteriellen Teil der Capillare höher war als der kolloidosmotische Druck des Versuchstieres, im venösen Teil aber niedriger.

Die von LANDIS beim Menschen gemessenen Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Erhöhungen des Capillardrucks durch Abflußbehinderung am venösen Ende der Capillare führte sofort zu vermehrtem Flüssigkeitsaustritt durch die Wand. Indessen

Tabelle 1. Druckwerte in Millimeter Wasser in den Capillaren des Fingers beim Menschen.
(Nach LANDIS.)

	Arteriellere Schlinge	Spitze der Schlinge	Venuläre Schlinge
Durchschnittswerte . . .	430	270	160
Höchster Wert	650	430	240
Niedrigster Wert	290	200	80
Zahl der Messungen . . .	125	19	99

fand LANDIS den Capillardruck nicht in allen Capillaren gleich hoch, sondern es bestanden deutliche Unterschiede, ebenso wie in der gleichen Capillare die Höhe des Drucks Schwankungen zeigte, so daß das Zusammenspiel Capillardruck—kolloidosmotischer Druck nicht in jeder Capillare völlig auf Flüssigkeitseinstand einreguliert war. Er fand auch Capillaren, in denen der hydrostatische Druck im ganzen Verlauf des Gefäßes oberhalb oder unterhalb des kolloidosmotischen Drucks der Durchströmungsflüssigkeit sein konnte. Indessen war das nicht die Regel und die Messungen in einer größeren Anzahl von Capillaren gab im Durchschnitt die oben beschriebenen Verhältnisse des Überwiegens des hydrostatischen Drucks im arteriellen Teil und des Niedrigerseins im venösen Teil im Verhältnis zum kolloidosmotischen Druck.

Der Capillardruck zeigt geringe Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck. Letzterer kann erhöht sein ohne Änderung des Capillardrucks (KYLIN), und

es kann der Capillardruck ansteigen sogar bei Abfallen des arteriellen Blutdrucks wie LANDIS fand nach Injektion von Histamin und Erhöhung der Hauttemperatur.

Andererseits ist die Abhängigkeit des Capillardrucks vom Venendruck eine viel stärkere (Abb. 4). Wurde durch Anlegen einer Blutdruckmeßmanschette eine Stauung im Venensystem erzeugt, so stieg auch sehr schnell der Capillardruck an, bei 60 mm Hg Preßdruck z. B. von 38 auf 72 mm Hg im arteriellen Teil der Capillare, bei 40 mm Preßdruck von 28 auf 50 mm Hg (LANDIS).

Die in der Tabelle angegebenen Capillardruckwerte des Menschen wurden gemessen in Herzhöhe. Wurde die Hand über diese Ebene erhoben, so waren keine wesentlichen Unterschiede der Werte festzustellen. Bei Senkung indessen stieg der Druck sowohl im arteriellen wie im venösen Teil an, allerdings nicht

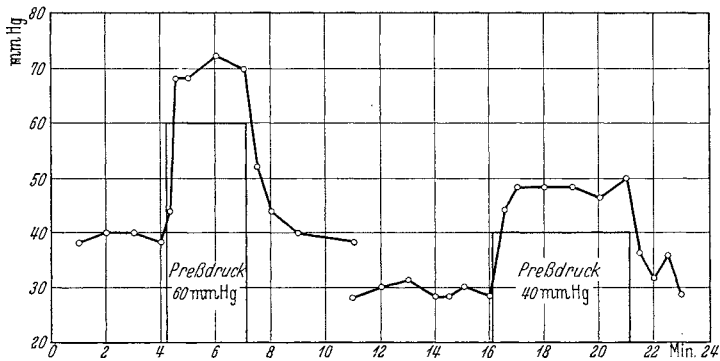


Abb. 4. Arterieller Capillardruck während venöser Stauung. (Nach LANDIS.)

entsprechend dem theoretisch möglichen Anstieg des hydrostatischen Drucks. Der Druck, der in Herzhöhe 22—44 mm Hg im arteriellen Teil betrug, stieg an bei 40 cm unter Herzhöhe auf 36—61 mm Hg, im venösen Teil von 7—19 mm auf 30—40 mm Hg. Rechnet man diese aus der Abb. 3 bei LANDIS abgelesenen Werte, von denen der Capillardruck in mm Hg, die Entfernung in cm angegeben ist, auf vergleichbare Werte um, so ergibt sich bei Senken der Hand um 400 mm eine Zunahme des Capillardrucks um etwa 220 mm Wasser im arteriellen Teil und etwa 300 mm im venösen Teil. Der Anstieg ist also wesentlich geringer als dem hydrostatischen Druckzuwachs entsprechen würde. Bei diesen technisch schwierigen Untersuchungen, die in Ruhe vorgenommen wurden, war die sog. Venenpumpe ausgeschaltet, so daß man erwarten kann, daß der Druckanstieg im tätigen Organ geringer sein wird, wie für den Venendruck von BEECHER, FIELD und KROGH nachgewiesen wurde.

Daß der Capillardruck geringer ansteigt als einem hydrostatischen Druckanstieg entsprechen würde, läßt sich zurückführen auf die Pulsübertragung von der Arterie auf die Vene, wie sie von SCHADE, HEPP, PICH und v. PEIN nachgewiesen wurde. Je stärker die Venen gefüllt werden, was bei Erhöhung des Venendrucks eintritt, um so mehr muß sich auch die Pulsübertragung bemerkbar machen, die den Blutstrom in den Venen, die arteriennah liegen, wesentlich mitbewirkt und so einem hydrostatischen Druckanstieg entgegenwirkt.

Wenn also auch nicht entsprechend einem theoretisch möglichen Anstieg der Capillardruck bei Änderung der Körperlage vom Liegen zum Stehen sich

ändert, so muß jedoch mit einem Anstieg in den abhängigen Teilen gerechnet werden. Dadurch wird dann das Kräftespiel der Onkodynamik gestört in Richtung des Überwiegens des Flüssigkeitsausstroms. Das entspricht auch den experimentellen Untersuchungen, die später noch eingehend erörtert werden. Genaue Messungen über den Capillardruck bei verschiedenen Körperlagen und bei Muskelarbeiten fehlen aber noch. Jedenfalls aber haben die Ergebnisse von LANDIS dargetan, daß bei Mensch und Tier der Capillardruck weitgehend so eingestellt ist, daß er im arteriellen Teil der Capillare höher ist als der kolloidosmotische Druck des Blutes und im venösen Teil niedriger, daß somit auch diese Vorbedingung SCHADEs für die Wirksamkeit der Onkodynamik im Organismus erfüllt wird. Durch Änderungen des Capillardrucks wäre eine weitere Möglichkeit für den Organismus gegeben, regulierend auf die Onkodynamik einzuwirken.

Die vorgetragenen Untersuchungsergebnisse zeigen also, daß die Vorbedingungen, die SCHADE an die Wirksamkeit des Zusammenspiels von Capillardruck und kolloidosmotischen Druck knüpft, im tierischen und menschlichen Organismus weitgehend erfüllt sind. Dafür daß dieses Zusammenspiel auch im Organismus wirksam ist, liegen weitere Ergebnisse von Versuchen vor, die entweder darauf zielten, die Höhe des kolloidosmotischen Drucks oder die des Capillardrucks zu verändern oder die Durchlässigkeit der Capillarwand zu beeinflussen.

Eine Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks wurde dadurch erreicht, daß man den Eiweißgehalt des Blutplasmas herabsetzte. Man führte zu diesem Zweck bei Versuchstieren — meist Hunden — große Aderlässe aus. Um dabei keine Anämie zu erzeugen, wurden den Hunden die roten Blutkörperchen in physiologischer Salzlösung aufgeschwemmt reinjiziert. Solche Versuche wurden von LEITER, BARKER und KIRK, DARROW, HOPPER und CARRY, FAHR und KERKHOF, LEFORE an Hunden ausgeführt. Sie hatten alle das gleiche Ergebnis, daß Ödem auftrat, sobald der Eiweißverlust zum Absinken des Eiweißgehalts im Serum auf annähernd 3,5 g-% und des Albumingehalts auf 1,0—1,5 g-% geführt hatte. Voraussetzung war, daß den Versuchstieren genügend kochsalzhaltige Flüssigkeit zugeführt wurde, welche Menge aber ohne den Eiweißentzug keine Wasseransammlung entstehen ließ. Zu gleichem Ergebnis kam KYLIN in Versuchen bei Kaninchen. Daß die entscheidende Veränderung bei diesen Untersuchungen die Herabsetzung des kolloidosmotischen Drucks war, konnten FAHR und KERKHOF dadurch zeigen, daß sie mit den roten Blutkörperchen eine Gummilösung einspritzten, so daß der kolloidosmotische Druck nicht unter 15 mm Hg sank. Trotzdem der Gesamteiweißgehalt bei diesen Hunden nur 0,9 g-% betrug, entstand dennoch kein Ödem. Sobald in diesen Plasmaphereseversuchen mit dem Serumentzug aufgehört wurde, stieg der Eiweißgehalt wieder an und die Ödeme wurden ausgeschieden.

Eine andere Möglichkeit der Herabsetzung des Eiweißgehalts im Serum besteht in langdauernder ungenügender Zufuhr von Eiweiß mit der Nahrung. Auch bei den so ernährten Tieren trat Ödem auf, wenn bei Hunden der Eiweißgehalt auf 3—4 g-% (SHELburnE und EGLOFF) bzw. der Albumingehalt auf 1—2 g-% (WEECH, GOETTSCH und REEVES) oder bei Ratten um 40% (KOHMAN, FRISCH, MENDEL und PETERS, LUCKNER) gesunken war. BLOOMFIELD, dem es nicht gelang, durch die Ernährung bei Ratten Eiweißabfall im Serum hervorzurufen, beobachtete auch kein Ödem.

Erhöhungen des kolloidosmotischen Drucks führen zu Flüssigkeitseinstrom in die Blutbahn. EPPINGER, KAUNITZ und POPPER benutzten, um einen derartigen Erfolg zu erreichen, als kolloidhaltige Lösung zu intravenösen Injektionen bei Hunden hochkonzentrierte Vinarollösungen. Die dadurch erreichte Änderung des kolloidosmotischen Drucks wurde allerdings nicht gemessen. Nach der Einspritzung kam es aber zu einem Absinken der Erythrocytenzahl und der Eiweißwerte des Blutes. In einem Versuch z. B. sank die Zahl der roten Blutkörperchen innerhalb von 2 Stunden von 7,5 Mill. auf 4,95 Mill., der Gesamt-N-Wert von 934 mg-% auf 397 mg-% ab. Weiterhin führen bei niedrigem

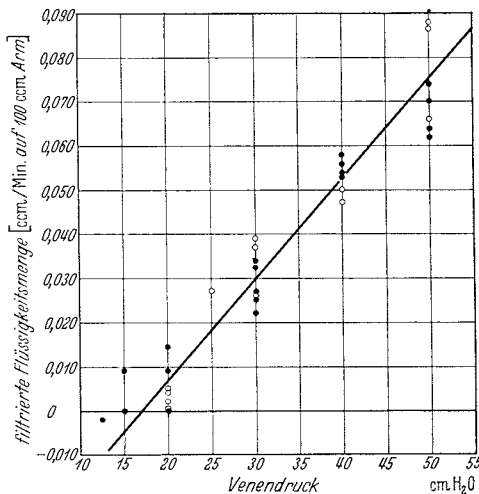


Abb. 5. Verhältnis zwischen Erhöhung des Venendrucks und Flüssigkeitsfiltration bei Stauung. (Nach KROGH, LANDIS und TURNER).

Eiweißgehalt des Serums, wie z. B. bei Nephrosekranken, Einspritzungen von hochprozentigen Gummilösungen (LICHTWITZ) oder große Bluttransfusionen (KYLIN, LANDIS und LEOPOLD) zu Abnahme der Ödeme, was gedeutet wurde als bedingt durch die Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks und dadurch veranlaßte Aufsaugung der Ödeme. Die eingetretene Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks wurde von KYLIN, sowie LANDIS und LEOPOLD in ihren Fällen durch die Messung nachgewiesen.

Erhöhungen des Capillardrucks ließen sich erreichen durch Druckerhöhung im Venensystem bei Stauung (MORAWITZ und DENECKE, DRURY und JONES, KROGH, LANDIS

und TURNER, LANDIS, JONAS, ANGEVINE und ERB). Es kam in diesen Versuchen zu einem vermehrten Flüssigkeitsaustritt, wenn der Venendruck mehr als 15—20 cm Wasser betrug. Die Menge der in der Zeiteinheit ausgetretenen Flüssigkeit war dem Anstieg des Venendrucks direkt proportional (Abb. 5). Bei längerer Dauer kann durch derartige Venendruckerhöhung auch palpables Ödem auftreten (DRURY und JONES, MENDE).

Weiterhin führt Änderung der Körperlage vom Liegen zum Stehen zu einer Blutverschiebung mit Blutaufstau in den Beinen (J. FREY) und damit zu Erhöhung des Capillardrucks. Nach solcher Lageänderung findet man eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge (W. O. THOMPSON, P. K. THOMPSON und DAILEY, WATERFIELD), die Zahl der roten Blutkörperchen und der Serum-eiweißgehalt steigen an (THOMPSON und Mitarbeiter, YAMAGUCHI), wobei die Erhöhung dieser Werte im Blut der unteren Extremität besonders stark gefunden wurde (YOUMANS, WELLS, DONLEY und MILLER). Der Umfang der Beine nimmt zu (ATZLER und HERBST, WATERFIELD). Es kommt also durch die Druckerhöhung in den unteren Extremitäten beim Stehen zu einem Austritt von Blutflüssigkeit in das Gewebe. KROGH, LANDIS und TURNER stellten fest, daß in ihren Versuchen am Arm die Menge der ausgetretenen Flüssigkeit wesentlich geringer war bei stehenden als bei liegenden Versuchspersonen, was

sie auf die Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks infolge des durch das Stehen bedingten Flüssigkeitsausstroms zurückführen. YAMAGUCHI fand eine wesentlich stärkere Eindickung des Blutes am hängenden Arm bei Kranken mit niedrigem Eiweißgehalt im Blut wie bei Nephrose.

Entsprechende Untersuchungen mit Erniedrigung des Capillardrucks sind mir nicht bekannt. Jedoch könnte möglicherweise der Flüssigkeitseinstrom in das Blut nach großen Aderlässen oder starken inneren Blutungen auf die dadurch eintretende Erniedrigung des Capillardrucks zurückzuführen sein.

Änderungen der Durchlässigkeit der Capillarwand konnten EPPINGER, KAUNITZ und POPPER erreichen durch große Histamingaben beim Hund. Es kam in diesen Versuchen zu einer Vermehrung der roten Blutkörperchen, Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, Gleichbleiben des Eiweißgehaltes des Blutes und starker Vermehrung des Lymphflusses, was gedeutet wird als Austritt einer eiweißreichen Flüssigkeit aus der Blutbahn. Histamin führt allerdings auch zu einer Erhöhung des Capillardrucks (LANDIS). LANDIS konnte beim Frosch durch Schädigung der Capillaren durch Sauerstoffmangel (Abb. 6) und durch Urethan einen verstärkten Eiweißdurchtritt erzielen. BORNSTEIN und BUDELMANN sahen Ödeme auftreten, wenn sie die überlebende Hundextremität mit verdünnter Natrium-Arsenitlösung durchströmten, wodurch es zu einer Schädigung der Capillarwand und zu einer Durchlässigkeitssteigerung kommt. Die Entstehung eines solchen Ödems konnte verhindert werden, wenn der Durchströmungsdruck auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes herabgesetzt wurde.

Versuche mit Leuchtstofflösungen von PFAFF und HEROLD ergaben einen Austritt dieser Stoffe überwiegend im arteriellen Teil der Capillare, häufig unmittelbar an der Abgangsstelle der Capillaren von den Arterien bei Beobachtung der Haargefäße des Bauchfells von Kaninchen im Fluoreszenzmikroskop. In einzelnen Fällen konnte beobachtet werden, wie sich leuchtende Wolken von den Austrittsstellen am arteriellen Teil der Capillare weg geradezu über das gesamte zugehörige Capillargebiet gegen die Vene zu verschoben, so daß die Untersucher den Eindruck eines Flüssigkeitsstromes zur Vene hin gewannen. Wurden feinste Tröpfchen der Leuchtstofflösungen einzeln auf gut durchblutete Gewebsbezirke aufgetropft, so konnte sofort das Abströmen des Leuchtstoffes in der Vene bis weit über den leuchtenden Gewebsbezirk hinaus verfolgt werden. Den Austritt am arteriellen Teil zeigten aber nur diejenigen Leuchtstoffe, die im Blut nicht an Eiweiß gebunden werden.

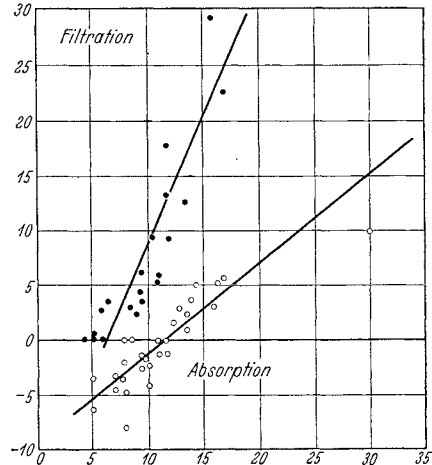


Abb. 6. Der Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Permeabilität der Capillaren des Froschmesenteriums. (Nach LANDIS.) Abszisse: Capillardruck in Zentimeter H₂O in der auf ihre Permeabilität untersuchten Capillare. Ordinate: Die unter dem verwendeten Capillardruck durch die Capillarwand (pro $\frac{1}{1000}$ qmm) filtrierte Flüssigkeit in $\frac{1}{1000}$ cmm. Nach 3 Minuten länger Unterbrechung des Blutstromes und gleichzeitiger Bespülung des Mesenteriums mit O₂-freier Ringerlösung wird 1 Minute (Punkte) bzw. 15 Minuten (Kreise) später die Abhängigkeit der Filtration vom Capillardruck untersucht. Man erkennt die starke Erhöhung der Filtrationskonstante in den ●-Versuchen, während 15 Minuten später (○-Versuche) wieder normale Werte erhalten werden.

Diese Untersuchungen zeigen somit, daß die für das Wirksamwerden der Onkodynamik notwendigen Vorbedingungen im menschlichen und tierischen Organismus vorhanden sind und daß bei experimenteller Veränderung der einzelnen Faktoren die theoretisch aus der Onkodynamik zu erwartenden Folgerungen nachweisbar werden. Es lassen sich nunmehr auf Grund einer Störung der normalen Onkodynamik folgende Möglichkeiten einer Ödementstehung ableiten:

1. Erhöhung des Capillardrucks,
2. Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks,
3. Durchlässigwerden der Capillarwand für Eiweiße.

Bei den verschiedenen Ödemformen sind meist mehrere dieser Möglichkeiten verwirklicht. Oftmals steht aber auch nur eine ganz im Vordergrund des Geschehens, wie später zu zeigen sein wird.

Durch Veränderung der für die Onkodynamik wichtigen Werte werden jeweilig Triebkräfte frei, die eine Flüssigkeitsverschiebung bewirken können, wenn nicht andere Regulationen gegensinnig eingreifen. Die oben aufgeführten Möglichkeiten der Ödementstehung auf Grund einer Kräfteverschiebung im Zusammenspiel des Capillardrucks und des kolloidosmotischen Drucks sind Faktoren, die unter üblichen Lebensbedingungen zu Ansammlung freier Flüssigkeit im Bindegewebe führen, sobald die Regulationen, die solche Störung ausgleichen können, erschöpft sind. Diese Veränderungen der normalen Onkodynamik führen also zu einer Ödembereitschaft des betreffenden Kranken.

Ist die Möglichkeit zur Ödembildung gegeben, so tritt vermehrt Flüssigkeit aus dem Blut ins Bindegewebe über und bleibt hier liegen, soweit sie nicht vom Bindegewebe gebunden oder auf dem Lymphweg abgeleitet wird. Die Veränderung der normalen Funktion der Onkodynamik führt also zur Ansammlung *freier* Flüssigkeit im Bindegewebe, dadurch daß die Transsudation die Resorption überwiegt. Da diese Flüssigkeit nur am Wiedereintritt in die Blutbahn gehindert ist, aber durch solche Kräfte nicht gebunden wird, kann sie nach außen bei Eröffnung der Haut frei abfließen.

II. Der Einfluß des Gewebes auf die Ödementstehung.

M. H. FISCHER stellte für die Ödementstehung die abnorme Quellung der Gewebe ganz in den Vordergrund. Bei Untersuchungen von Gelatine und Fibrin fand er eine Quellung dieser Substanzen bei zunehmender Säuerung der umgebenden Flüssigkeit. Auf eine derartige Quellung des Bindegewebes insbesondere der darin eingelagerten Kolloidmassen führte er die Entstehung des Ödems zurück und faßte sie als Folge lokaler Säureüberladung am Ort der Ödementstehung auf durch Zirkulationsstörungen oder toxische Schädigungen. Die experimentelle Nachprüfung hat aber ergeben, daß die FISCHERSchen Untersuchungsergebnisse sich nicht auf den menschlichen Organismus übertragen lassen. Derartige starke Säuregrade, wie sie FISCHER in seinen Versuchen anwandte, sind im menschlichen Organismus nicht vorhanden, auch nicht bei krankhaften Zuständen (SCHADE, NEUKIRCH und HALPERT). Weiterhin hat das Bindegewebe nicht die Eigenschaft, bei der Säuerung ödemähnlich zu quellen (SCHADE und MENSCHEL). Neuerdings ist die Säuretheorie von DIENST wieder aufgeworfen worden. Die Voraussetzung zur Ödembildung, also die Ödembereitschaft, soll immer dann vorliegen, wenn sich endogen entstehende Säuren

im Organismus stauen. Zunächst einmal ist bekannt, daß Acidose zu Wasserverarmung des Organismus führt (OEHME), was besonders deutlich hervortritt bei der diabetischen Acidose. Gerade wenn diese zurückgeht, können starke Ödeme auftreten, wie kürzlich von HOFF eingehend dargelegt wurde, aber im Stadium der Acidose findet sich stets Wasserverarmung. Auch DIENST findet bei seinen Ödemkranken normales Blut- und Gewebs- p_H , sowie normale Alkalireserve, hält aber doch eine Säurestauung für die primäre Ursache des Ödems. Nach DIENST soll das Ödem nichts anderes darstellen, als einen allerdings pathologischen Mechanismus zur Regulation des Säurebasenhaushalts. Vor allem spricht gegen DIENSTs Auffassung, daß Säurezufuhr bei Ödemkranken zu Ödemausschwemmung führt (OEHME). In seinen eigenen Versuchen an Hunden z. B. führt starke Säurezufuhr nicht zu Ödem, auch nicht nachdem den Versuchstieren mit der Säure Kochsalz gegeben wurde, wonach die Alkalireserve wieder anstieg. DIENST gibt die ödemausschwemmende Wirkung von Säuren zu, hält aber ihren Enderfolg für fraglich, da sie zwar zunächst die Natriumausscheidung begünstigt, aber später durch ihre sauren Radikale zu Säurestauung im Körper führe, wodurch dann neue Wasseransammlungen aufträten. Wahrscheinlicher erscheint uns, daß gerade das Abklingen der Acidose, nachdem die Säurezufuhr abgesetzt wurde, die Ursache neuer Flüssigkeitsansammlungen sein kann, wenn sich nicht inzwischen die Ödembereitschaft geändert hat.

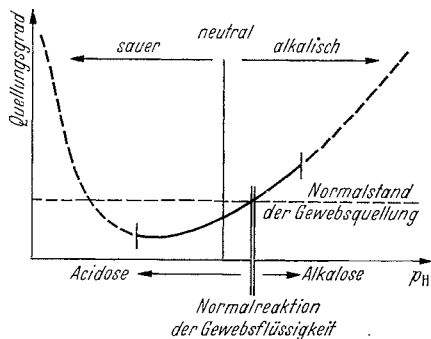


Abb. 7. Quellungsverhalten des Bindegewebes bei Acidose (Entquellung) und Alkalose (Quellung). (Die gestrichelten Teile der Kurve sind im Körper nicht mehr realisiert.)
(Nach SCHADE und MENSCHEL)

Das Quellungsverhalten des menschlichen Bindegewebes haben SCHADE und MENSCHEL *in vitro* geprüft und fanden 1., daß die Nichtelektrolyte in Konzentrationen, wie sie im Organismus (auch im kranken) vorkommen, keinen Einfluß auf die Quellung ausüben, 2., daß der Einfluß der neutralen Salze in den entsprechenden Konzentrationen nur gering ist. Nur die H—OH-Ionen zeigten einen stärkeren Ausschlag, und zwar führte Acidose bis zu den Graden, die im Körper erreicht werden, zu Entquellung und Alkalose zu Quellung (Abb. 7). Die gewonnenen Werte sind natürlich nur Annäherungswerte. Der geringe Ausschlag wird dadurch begünstigt, daß sich die einzelnen Bestandteile des Bindegewebes nicht gleichartig verhalten, sondern in einem bestimmten Bereich einen Antagonismus in ihren Quellungsverhalten zeigen. Die Quellung der Grundsubstanz nimmt mit jedem Alkalischerwerden der umgebenden Flüssigkeit zu und mit jedem Saurerwerden ab. Das Kollagen hingegen zeigt zunächst beim Saurerwerden ebenfalls eine Entquellung, die aber bald in eine Quellung übergeht. Da die Grundsubstanz mengenmäßig im allgemeinen überwiegt, so zeigt das Bindegewebe als Ganzes bei den im Körper vorkommenden Säuregraden eine Entquellung bei Verschiebung des p_H zum Saureren, eine Quellung bei Verschiebung zum Alkalischen hin. Von DIETRICH sind diese Versuchsergebnisse bestritten worden, was aber von SCHADE auf ungenügende Versuchsanordnung DIETRICHs zurückgeführt werden konnte.

Diese Untersuchungen haben somit wahrscheinlich gemacht, daß durch Quellung des Bindegewebes Wasserretention zustande kommen kann. Histologische Untersuchungen von HÜLSE ergaben eine Quellung des Bindegewebes bei Ödemkranken. Nach HÜLSE soll das Ödem mit einer Quellung der Gewebelemente beginnen, später lassen sich dann Spalträume mikroskopisch erkennen. Auch GANS hat bei entzündlichen Ödemen festgestellt, daß die kollagenen Bindegewebsbündel auf das Mehrfache ihrer Dicke verbreitert und in ein lockeres weitmaschiges Gewebe umgewandelt werden, welches von dem ebenfalls auseinandergedrängten, im übrigen aber zunächst nicht weiter veränderten elastischen Fasernetz durchsponnen wird (s. auch TENDELOO). Da es bei der Entzündung zu lokaler Säuerung des Gewebes kommt (SCHADE), würden diese Angaben von GANS mit den Quellungsversuchen von SCHADE und MENSCHEL übereinstimmen. Von DIETRICH wurden die HÜLSESCHEN Ergebnisse nicht bestätigt.

Dem Quellungsbestreben des Bindegewebes entgegen wirkt der Gewebsdruck. Nach MEYER und HOLLAND findet sich im Gewebe der Haut ein Druck von 70 mm Wasser, in der Subcutis von 30 mm. Bei Ödemkranken wurde keine Änderung des Drucks im Unterhautgewebe festgestellt, während er in der Haut selbst auf etwa die Hälfte herabgesetzt gefunden wurde. BURCH und SODEMANN fanden bei Ödemen Herzkranker aber eine Erhöhung im subcutanen Gewebe. BÖNNINGERS Untersuchungen über die elastische Spannung der Haut ergaben eine Erhöhung dieser Spannung bei Ödemkranken, LANDERER aber fand das Gegenteil.

Es finden sich also auch auf der Gewebsseite Kräfte, die einen Einfluß auf etwaige Flüssigkeitsansammlungen ausüben können. Wichtig ist vor allem zunächst die Frage: Sind diese Kräfte allein imstande, die Ansammlung *freier* Flüssigkeit im Gewebe herbeizuführen. Vermehrte Quellung der Bindegewebskolloide führt nicht zur Ansammlung freier Flüssigkeit, sondern die Flüssigkeit ist dann von den Kolloiden gebunden. Diese Flüssigkeit kann wieder abgegeben werden, es besteht dann aber keine Möglichkeit mehr von seiten des Bindegewebes sie festzuhalten. Wenn also derartig wieder abgegebene Flüssigkeit im Bindegewebsraum liegen bleibt, so kann das nicht Folge einer Störung im Quellungsverhalten des Bindegewebes, sondern nur eine Störung in den abführenden Bahnen sein. Vermehrtes Quellungsbestreben der Bindegewebskolloide kann dadurch einen fördernden Einfluß haben, daß es den wirksamen kolloidosmotischen Druck des Blutes herabsetzen kann, aber nur so lange, bis die Quellungs-grenze erreicht ist, und führt, wie gesagt, nur zu einer Vermehrung gebundener Flüssigkeit.

Der durch die elastische Spannung der Haut hervorgerufene Gewebsdruck wirkt im entgegengesetzten Sinn wie der Capillardruck. Seine Erniedrigung könnte also theoretisch zu Ansammlung freier Flüssigkeit führen. Möglicherweise spielt die im Alter eintretende Minderung der Hautelastizität eine Rolle mit bei den so häufig auftretenden Anschwellungen der Beine bei alten Leuten am Abend. Indessen kann diese Veränderung nicht zu den Faktoren gerechnet werden, die zur Ödembereitschaft führen, denn die Minderung des Gewebsdrucks stellt keine Kraft dar, die fähig wäre, die Flüssigkeit ins Gewebe hineinzuziehen, sondern sie stellt nur einen Faktor dar, der bei bestehender Ödembereitschaft das Ausmaß des manifesten Ödems beeinflussen kann im fördernden Sinne.

Ebenfalls die Erhöhung des Gewebedrucks ist nur ein Faktor, der das Ausmaß des Ödems beeinflussen kann. Da der Gewebedruck dem Capillardruck entgegenwirkt, kann seine Erhöhung nur die Wirkung haben, den Austritt der Flüssigkeit aus der Blutbahn zu hemmen. Es ist anzunehmen, wenn auch die Uneinheitlichkeit der Messungsergebnisse noch nicht genügend aufgeklärt ist, daß der Gewebedruck eine der Kräfte darstellt, die das schließliche Ausmaß des Ödems mitbestimmen. Andererseits kann allerdings der Gewebedruck die Quellung der Bindegewebskolloide ebenfalls im hemmenden Sinne beeinflussen und gegebenenfalls zur Entquellung und damit zur Entstehung freier Flüssigkeit im Bindegewebe beitragen. Indessen wie schon erörtert, fließt solche Flüssigkeit normalerweise sofort wieder ab.

Daß bei jedem Ödem überhaupt eine Quellung einzelner Teile des Bindegewebes besteht oder der Ansammlung freier Flüssigkeit vorausgeht, ist unwahrscheinlich. Wie erwähnt, hat HÜLSE solche Quellungen festgestellt, was aber DIETRICH, TENDELOO nicht finden konnten und bestreiten. VON KORANYI unterscheidet zwischen Wasserretention und Wassersucht. Von Wassersucht spricht er dann, wenn sich die Flüssigkeit außerhalb von Formelementen in tropfbarer und beweglicher Form befindet, von Wasserretention, wenn die Flüssigkeit gebunden ist. Bei Anurie z. B. kann die Wasserretention 13—14% des Körpergewichts erreichen, ohne daß Zeichen der Wassersucht auftreten. Derartige Wasserretentionen könnten beruhen auf einer Quellung von Bindegewebssubstanz. Auch die dem Kliniker bekannte Tatsache, daß bis zu 6 kg Flüssigkeit sich im Organismus ansammeln können, bevor ein Ödem durch Fingerdruck nachweisbar ist, könnte auf Bindegewebsquellung beruhen, deren Möglichkeit nach den Untersuchungen von SCHADE und MENSCHEL besteht. Indessen läßt sich diese Frage heute noch nicht eindeutig entscheiden. Nicht erklärbar aber ist jedenfalls auf Grund von Vorgängen, die mit der Quellung zusammenhängen, das Auftreten *freier* Flüssigkeit im Gewebe. Man hat versucht, diese Erscheinung auf Synaerese zurückzuführen. Bei Gallerten kann man beobachten, daß sie nach einiger Zeit Flüssigkeit ausscheiden, abhängig von ihrem „Alter“. Indessen die große Menge von Ödemflüssigkeit, die sich bei den Kranken oftmals ansammelt, kann schon rein quantitativ nicht durch Synaerese der Bindegewebskolloide entstehen. Außerdem würde derartige Flüssigkeit auch wieder nicht im Gewebe verbleiben, sondern von den Blut- und Lymphgefäßen aufgenommen werden.

Manche Autoren stellen den „Gewebsfaktor“ als den entscheidenden bei der Ödementstehung hin. Will man einen solchen als die maßgebendste, die Ödem-bereitschaft und nicht nur das Ausmaß des manifesten Ödems beeinflussende Ursache hinstellen, so findet man aber keine Antwort auf die Frage: *Warum fließt die sich frei im Gewebe befindliche Flüssigkeit nicht durch Blut- und Lymphsystem ab?* Daß sie vom Gewebe nicht festgehalten wird, ergibt sich daraus, daß sie durch Eröffnung der Haut, wie z. B. bei der CURSCHMANNschen Drainage, in großen Mengen ohne sonstige unterstützende Maßnahmen abfließen kann.

VOLHARD verlegt deshalb die Störung in die verminderte Resorptionsfähigkeit von Blut- und vor allem Lymphcapillaren. Inwieweit die Blutcapillarwandung bei Störungen in den Flüssigkeitsaustausch eingreifen kann, ist oben erörtert. Über das Verhalten der Lymphcapillaren liegen nur wenige Untersuchungen vor. VOLHARD kam auf diesen Gedanken, weil er bei der Sektion eines Herz-

kranken, der sich mitten in einer ergiebigen Kalomeldiurese befand, sehr stark gefüllte Lymphgefäße feststellen konnte, während diese bei anderen Ödemkranken, die nicht im Stadium der Ödemausschwemmung ad exitum kamen, keine Füllung zeigten.

Von DRINKER und FIELD wird eine Störung des Lymphflusses bei Ödemen Herzkranker infolge Verschlusses der Lymphcapillaren durch einen bei Ödem vermehrten Gewebsdruck „auf Grund von Vernunftsgründen“ wie eigenen Beobachtungen abgelehnt. Die Lymphwandung sei äußerst durchlässig sowohl für Wasser wie für Eiweiße. Wenn die Gewebsflüssigkeit ansteigt, so würde sie in die Lymphcapillare genau so getrieben wie in die Gewebsspalten. COHNHEIM zeigte, daß Unterbindung aller Lymphgefäße einer Extremität eines Hundes nicht zu Ödem der Gliedmaße führt. Derartige Untersuchungen wurden mehrfach wiederholt und führten stets zu dem gleichen Ergebnis. Allerdings dürfte fraglich sein, ob man wirklich alle Gefäße gefaßt hat. Bei Studien über die Entwicklung des Ödems bei Thrombophlebitis fand HOMANS, daß auch Venenunterbindung allein nicht zu Ödem führe, sondern ein solches nur entstände, wenn es durch Injektion von Bakterienemulsion zu einer septischen Thrombose käme. Er führte dieses Ergebnis auf die Mitbeteiligung der die Venen begleitenden Lymphbahnen zurück. ZIMMERMANN und DE TAKÁTS, die diese Versuche nachprüften, fanden ebenfalls kein Ödem bei alleiniger Verlegung der Lymphwege. Es gelang ihnen aber andererseits, ausgedehntes Ödem zu erzeugen bei freien Lymphwegen. Wenn sie Eigenserum in die Femoralvene des Hundes injizierten oder Fibrinogen (ein im Handel befindlicher konzentrierter Gewebs-extrakt), so kam es zu weitgehender Thrombose ohne entzündliche Reaktion mit starker Ödembildung. Daß die Lymphgefäße durchgängig waren auch auf der Höhe des Ödems, wurde nachgewiesen durch Injektion von indischer Tusche unter die Haut, die bei der Sektion dann in den Lymphgefäßen und Lymphdrüsen wiedergefunden werden konnte. Diese Untersuchungen weisen somit nach, daß es 1. bei völliger Verlegung der Lymphwege allein nicht zu Ödem einer Extremität kommen muß und daß es 2. ausgeprägtes Ödem geben kann ohne Störung des Lymphflusses.

DRINKER und FIELD konnten bei Hunderversuchen, in denen der Bluteiweißgehalt durch Plasmaentziehungen stark herabgesetzt wurde, was, wie oben erörtert, zu Ödem führt, ständigen vermehrten Lymphstrom in den subcutanen Lymphbahnen beobachten. Die Lymphe floß ohne Massage oder Bewegung der Extremität ab, was sonst nicht der Fall zu sein pflegt.

Experimentelle Untersuchungen über die Richtigkeit der VOLHARDSchen Anschauung liegen somit nicht vor, sondern die vorliegenden Ergebnisse machen es im Gegenteil wahrscheinlich, daß im allgemeinen bei Ödemkranken keine Störung des Lymphflusses vorliegt, wenn es sich nicht um eine Erkrankung des Lymphgefäßsystems selbst handelt. Bei Herzkranken allerdings ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß die venöse Drucksteigerung sich ebenfalls auf das Lymphgefäßsystem im Sinne einer Druckerhöhung und dadurch bedingter Abflußhemmung auswirkt. Das wäre aber nur bei dekompensierten Herzkranken der Fall und kann somit nicht allgemein als ödemfördernde Ursache angesehen werden.

Fassen wir die Untersuchungen über den Einfluß des Gewebes und des Lymphgefäßsystems auf die Ödementstehung zusammen, so ergibt sich, daß

im Gewebe wichtige Faktoren wirksam sind, die auf das Ausmaß des Ödems einen wesentlichen Einfluß besitzen. Es konnten jedoch keine Kräfte auf Seiten des Gewebes nachgewiesen werden, die als Ursache für die Entstehung freier Flüssigkeit im Bindegewebsraum angesprochen werden konnten.

III. Der Einfluß der Salze auf die Ödementstehung.

Die Einführung der kochsalzfreien Ernährung bei Ödemkranken durch STRAUSS, WIDAL und JAVAL führte zu einem großen Erfolg. Immer wieder läßt sich beobachten, daß allein oder vorwiegend durch solche diätetische Maßnahmen auch ausgedehnte Ödeme ausgeschwemmt werden können. Das weitere Studium der Wirkung des Kochsalzes auf den Wasserhaushalt ergab, daß es ausgesprochene hydropigene Eigenschaften besitzt, d. h. daß es den Flüssigkeitsbestand des Körpers vermehrt. Deshalb wurde das Kochsalz oftmals als Ödemursache bezeichnet.

Schon bei Gesunden läßt sich feststellen, daß das Wasser zusammen mit Kochsalz gegeben, länger zurückbehalten wird als Wasser allein oder mit anderen Zusätzen (BRUNN, STARKENSTEIN). Dabei fand STARKENSTEIN als günstigstes Mischungsverhältnis eine etwa 1%ige Kochsalzlösung (Abb. 8). Indessen ist die wasserretinierende Wirkung des Kochsalzes beim Gesunden ganz vorwiegend von der Vorperiode abhängig (SIEBECK, L. F. MEYER). Sie führt aber nur zu relativ geringen

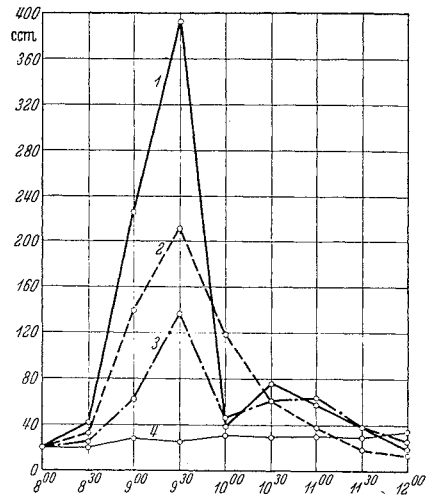


Abb. 8. Renale Ausscheidung von Salzlösungen verschiedener Konzentration. 1. Dest. Wasser. 2. 0,2%ige Kochsalzlösung. 3. 0,5%ige Kochsalzlösung. 4. 0,9%ige Kochsalzlösung. (Nach STARKENSTEIN.)

Schwankungen des Gewichts beim gesunden Erwachsenen. Jede weitere Salzwasserzufuhr wird durch die Nieren wieder ausgeschieden. Wesentlich stärker aber ist die Wirkung bei Ödemkranken. Kochsalz-Wasserzufuhr führt bei ihnen zu deutlicher Vermehrung des Körpergewichts, Salzentzug zu Verminderung der Ödeme, wobei es zu Ansammlung oder Ausscheidung von mehreren Litern Flüssigkeit in relativ kurzer Zeit kommen kann. Die genauere Untersuchung aber ergab, daß Kochsalz allein oder hochkonzentriert gegeben sogar diuretisch wirken kann (L. F. MEYER, NONNENBRUCH). Zur Ausscheidung des Salzes ist eine nicht zu gering bemessene Menge Wasser erforderlich, die dem Organismus entzogen wird und den Gewichtsverlust bedingt. Ein solches Verhalten zeigen auch Ödemkranke (SCHITTENHELM und SCHLECHT).

Wasser allein führt ebenfalls nicht zu Flüssigkeitsretentionen, wenn nicht der Organismus in der Vorperiode Natrium und Chlor angesammelt hat (sog. trockene Kochsalzretention), sondern wird ausgeschieden, auch bei Ödemkranken (JANSEN, SCHITTENHELM und SCHLECHT, NONNENBRUCH). KUNSTMANN trank bis zu 16 Liter Wasser täglich, ohne daß eine Zurückhaltung beobachtet werden konnte. Wird eine solche erzwungen, so kommt es zu Wasservergiftung. MOLITOR und PICK führten bei Hunden eine Diureseshemmung

durch Pituitrin herbei. Gaben sie ihnen gleichzeitig große Wassermengen, so trat eine mächtige Speichelsekretion auf sowie manchmal Erbrechen. Wurde dann außerdem die Speichelsekretion durch Atropin gehemmt, so zeigten die Hunde ein schweres Krankheitsbild, das sich durch große Hinfälligkeit, Dyspnoe und Koma auszeichnete.

Nur die gleichzeitige Gabe von Kochsalz und Wasser wirkt hydropigen. Dieser Einfluß wird bei allen Ödemformen gefunden, auch z. B. bei lokalisierten wie dem QUINCKESchen Ödem.

Auch bei der experimentellen Erzeugung von Ödemen trat immer wieder die Wichtigkeit genügender Salzwasserzufuhr hervor (LEITER, BARKER und KIRK, FRISCH, MENDEL und PETERS, KYLIN). SHELBURNE und EGLOFF haben den Salzeinfluß bei Hunden mit Plasmaphereseödem genauer untersucht. Erste Vorbedingung für das Auftreten von Ödemen war eine genügende Herabsetzung des Eiweißgehalts des Serums. Betrug der Gesamteiweißgehalt noch 4,7 g-%, der Albumingehalt 2,2 g-%, so führte die Zufuhr von 1600 ccm 0,9%iger NaCl-Lösung nicht zu Ödem, alles Chlor wurde im Urin wiedergefunden. Bei weiter fortgesetztem Plasmaentzug führte dieselbe Salzwassermenge dann zu einem ausgesprochenen plötzlichen Gewichtsanstieg, wenn der Gesamteiweißgehalt abgesunken war auf 3,2 g-%, Albumin auf 1,3 g-%. Bei Zufuhr von je 800 ccm Wasser ohne Salz in den beiden nächsten Tagen vermehrte sich das Ödem nicht, sondern wurde geringer. Wurde die Flüssigkeitsmenge auf 1600 ccm erhöht, so trat auch dann keine Verstärkung des Ödems auf, sondern das Körpergewicht sank ab. Ebenso wirkte die Zufuhr von 11 g KCl in 1200 ccm Wasser. Schließlich wurde noch einmal physiologische Kochsalzlösung zugeführt und sofort stieg das Körpergewicht wieder an. Auch NaHCO₃ führte zu Gewichtsanstieg, aber nicht im gleichen Ausmaß wie eine äquimolekulare Menge NaCl.

Ebenfalls bei experimentellem Hungerödem bei Ratten ist genügende Wasser- und Salzzufuhr erforderlich, um sicht- und tastbare Ödeme entstehen zu lassen (KOHMAN, LUCKNER). Auch extrarenale Flüssigkeitszufuhr führt nur zu Ödem, wenn eine genügende Kochsalzmenge vorhanden ist. Bei nierenlosen Hunden kam es in Versuchen von BARRY, SHAFTON und IVY nur durch subcutane RINGER-Lösung in genügender Menge zu Ödem (am 3.—6. Tag nach der Operation und täglichen subcutanen Injektionen von 1500—2000 ccm RINGER-Lösung). Zufuhr von isotonischer Traubenzuckerlösung in gleichen Mengen bewirkte keine Flüssigkeitsansammlung, sondern es kam danach zu starker Speichelsekretion und zu Durchfällen.

Wenn man diese Untersuchungsergebnisse über den Einfluß des Kochsalzes auf das Ödem prüft, so findet man, daß Kochsalz allein und daß Wasser allein nicht ödemfördernd wirken, sondern daß nur Wasser + Kochsalz zu Flüssigkeitsretentionen führen (Abb. 9). Die Untersuchungen ergeben weiterhin, daß die Wirkung von Kochsalz-Wasserzufuhr bei den Gesunden und Kranken nur einen quantitativen und keinen qualitativen Unterschied zeigt (LOEB, ATCHLEY, RICHARDS, BENEDICT und DRISCOLL, VOLHARD). Es ist also nicht die Salzlösung allein, die zu Ödem führt, sondern ein weiterer Faktor ist notwendig. Es muß eine Ödembereitschaft des betreffenden Organismus bereits vorliegen. Erst dann ist es möglich, daß Kochsalzlösung zu Ödem führt (VOLHARD, WEECH und LING, DARROW, HOPPER und CARY). Die Kochsalzlösung hat einen ausgeprägten Einfluß auf das Ausmaß der Flüssigkeitsretention. Sie wird vom

ödembereiten Organismus als Material für die Flüssigkeitsansammlung benötigt. Ohne Zufuhr von Kochsalzlösung fehlt dem ödembereiten Kranken das für die Entstehung der subcutanen Ödeme notwendige Salz und Wasser. Zum Teil wird es möglich sein, aus eigenen Depots Ödemmaterial zu gewinnen — Wasser kann in den Muskeln gespeichert werden (v. FARKAS), Chlor in der Haut (WAHLGREN). Die Möglichkeit ist bestimmt durch die Vorperiode, in der die Füllung solcher Ablagerungsstätten erfolgt. *Aber um sicht- und tastbare Ödeme zu erzeugen, bedarf es der Zur-Verfügung-Stellung genügenden Materials.* Die Ablagerung der Salzlösung geschieht, weil beim ödembereiten Organismus die Regulationen versagen, die unter normalen Bedingungen zur Ausscheidung

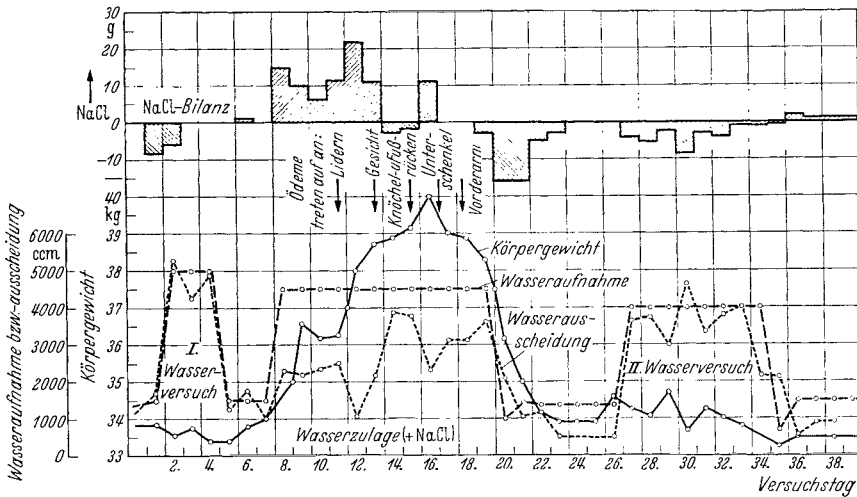


Abb. 9. Der Einfluß von Wasser und Kochsalzlösung auf das Körpergewicht einer Kranken mit Ödembereitschaft. (Nach JANSEN.)

einer solchen Salzlösung führen würden. Vorbedingung, daß Kochsalzlösung zur Entstehung von Ödemen führt, ist also, daß der betreffende Organismus sich bereits so verändert hat, daß eine Ödembereitschaft besteht.

Auch andere Natriumsalze wirken in Lösung ödemfördernd (SCHLOSS, WIDAL, LUMIERRE und COTONI, v. WYSS, MAGNUS-LEVY, BLUM und v. CAULAERT). Dabei ist aber wichtig, daß in diesen Fällen Chlor im Harn vermindert ausgeschieden wird. Es dürfte danach die Vermutung berechtigt sein, daß das Chlor zurückbehalten wird, um mit dem Natriumsalz eine für das Gewebe physiologische Salzlösung zu bilden. Dafür spricht auch, daß BLUM und v. CAULAERT feststellten, daß die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit die gleiche ist, ob Kochsalz- oder Natriumbicarbonatlösungen zugeführt werden. Alle Natriumsalze können zu Ödemsteigerungen führen, allerdings in wesentlich geringerem Grade als das Kochsalz. Das Anion Chlor ist im Organismus viel leichter verfügbar und kann durch alle Membranen hindurchtreten. So ist bekannt der ständige reversible Austausch von HCO_3^- - und Cl^- -Ionen durch die Oberfläche der roten Blutkörperchen bei der Atmung (SIEBECK). Wahrscheinlich geht Chlor auch durch sonstige Zellwände. Aus diesem Grunde dürfte Cl^- viel leichter verfügbar sein für die Bildung von Ödemflüssigkeit als das Kation Na^+ , das nicht die Möglichkeit des Durchtritts durch Zellwände besitzt. Weiterhin steht Cl^-

in mehr oder minder großer Menge in den Chlordepots besonders in der Haut zur Verfügung, Na aber nicht. So erscheint es möglich, daß die Zufuhr von Natriumsalzen ohne Chlor zur Vermehrung der Ödemflüssigkeit führt und diese doch die notwendige „normale“ Zusammensetzung behält.

Die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit in bezug auf ihren Salzgehalt ist außerordentlich gleichmäßig, gleichgültig welche Ursache der Ödementstehung vorliegt (LOEB, ATCHLEY und PALMER, GOLLWITZER-MEIER, BLUM und v. CAULAERT, GILLIGAN, VOLK und BLUMGART). Auch bei den Höhlenergüssen ergaben die Untersuchungen den gleichen Salzgehalt (LOEB, ATCHLEY und PALMER, HASTINGS, SENDROY, SALVESEN und v. SLYKE, GREENE, BOLLMANN, KEITH und WAKEFIELD, HEINECKE und MEYERSTEIN). Im Ödem ist die Konzentration der Chlor- und Bicarbonationen höher als im Serum, die Natrium- und Phosphationen sind annähernd gleich, der Kalium- und Calciumgehalt ist im Ödem niedriger als im Serum. Der letzte Befund wird dadurch hervorgerufen, daß Kalium und Calcium nicht nur als Ionen vorhanden sind. Dieses Verhältnis der Elektrolytverteilung zwischen Blut- und Ödemflüssigkeit ist bedingt durch das Bestehen eines DONNANSchen Gleichgewichts, dadurch daß die Eiweißkörper des Serums eine elektrische Ladung tragen. Man kann bei solchen Untersuchungen natürlich keine mathematische Genauigkeit erwarten, denn 1. handelt es sich im Organismus um Vorgänge in einem lebenden Wesen, bei denen es kein wirkliches Gleichgewicht wegen der ständigen Störungen durch den Stoffwechsel gibt, sondern nur ein Schwanken um einen bestimmten Wert, und 2. steht die Ödemflüssigkeit im Organismus nicht nur im Austausch mit dem Blut, sondern ebenfalls mit den Zellen und kolloiden Bestandteilen des Bindegewebes selbst, die die Zusammensetzung sicherlich ebenfalls vorübergehend ändern können. Schließlich ist noch, wie besonders bei Kalium und Calcium, die Bestimmung der Ionen technisch nicht mit genügender Genauigkeit möglich. Die chemische Bestimmung ist unzureichend, da besonders im Serum nur ein Teil dieser Stoffe als freie Ionen vorhanden ist. Wenn man diese Verhältnisse berücksichtigt, so ist die Übereinstimmung der Werte mit dem DONNANSchen Gesetz eine außerordentlich gute. Es kann also aus diesen Untersuchungen gefolgert werden, daß eine wesentliche Einwirkung des Gewebes auf die Elektrolytkonzentration der Ödemflüssigkeit nicht besteht, sondern daß sie bestimmt wird vom Ionengehalt der Blutflüssigkeit.

Zum gleichen Ergebnis führen die folgenden Untersuchungen: LOEB, ATCHLEY und PALMER entnahmen Ödemflüssigkeit, füllten sie in einen Kollodiumsack und hingen diesen in Serum des gleichen Kranken. Die nach 18 Stunden vorgenommene Untersuchung ergab keine wesentliche Verschiebung der Elektrolytkonzentrationen. In diesen Untersuchungen ist also der Einfluß des Gewebes ganz ausgeschaltet und die Ödemflüssigkeit zeigt dennoch keine wesentliche Änderung in ihrem Salzgehalt.

Die Zusammensetzung des Ödems ist weiterhin außerordentlich ähnlich derjenigen Flüssigkeit, die man als künstlich gewonnene Gewebsflüssigkeit bezeichnet hat. MESTREZAT und LEDEBT hängten einen Kollodiumsack, mit 40 bis 50 ccm 0,5%iger Salzlösung gefüllt, in ein Gefäß mit Pferdeserum, das mehrfach erneuert wurde. Waren Innen- und Außenflüssigkeit zum Ausgleich gelangt, so fand sich ein deutlich höherer Cl-Gehalt im Dialysat (Natrium wurde nicht bestimmt). In weiteren Versuchen wurde ein solcher Kollodiumsack in

die Bauchhöhle verschiedener Tiere eingenäht und nach einigen Tagen wieder entfernt, die Salzzusammensetzung zeigte dann das gleiche Verhältnis wie in den Versuchen außerhalb des Organismus. GREENE und POWER prüften diese Untersuchungen in erweiterter Form nach und kamen zu dem gleichen Ergebnis.

Wenn wir die Ödemflüssigkeit in ihrem Elektrolytgehalt vergleichen mit normalen Körperflüssigkeiten wie Lymphe (DRINKER und FIELD, MEYER-BISCH und GÜNTHER, ARNOLD und MENDEL, HEIM, ROUVIÈRE und VALETTE), Liquor cerebrospinalis (LEHMANN und MEESMANN, GEORGI und FISCHER, DAILEY) und Kammerwasser (LEHMANN und MEESMANN), so findet man auch hier die gleiche Verschiebung des Ionenverhältnisses wie zwischen Serum und Ödemflüssigkeit, den Transsudaten und der experimentell gewonnenen Gewebsflüssigkeit. Tabelle 2 gibt für das Verhältnis der Cl-Ionen, die den stärksten

Tabelle 2. Kochsalzgehalt (umgerechnet nach Cl-Bestimmungen) im Serum, in physiologischen, pathologischen oder experimentell erzeugten Körperflüssigkeiten.

Art der Flüssigkeit	Kochsalzgehalt im	
	Serum	Vergleichsflüssigkeit
Extremitätenlymphe (HEIM)	678	711
Extremitätenlymphe (ROUVIÈRE u. VALETTE)	370 (Cl)	425
Thoraxlymphe (ROUVIÈRE u. VALETTE)	bis 400	415
Thoraxlymphe (MEYER-BISCH u. GÜNTHER)	602	650
Thoraxlymphe (ARNOLD u. MENDEL)	646	681
Liquor cerebrospinalis (DAILEY)	359 (Cl)	438
Liquor cerebrospinalis (LEHMANN u. MEESMANN)	360 (Cl)	440
Kammerwasser (LEHMANN u. MEESMANN)	360 (Cl)	430
Ödem bei Nephrose (GOLLWITZER-MEIER)	631	684
	573	626
	596	614
	615	625
Ödem bei Glomerulonephritis (GOLLWITZER-MEIER)	643	683
Ödem bei Herzinsuffizienz (GOLLWITZER-MEIER)	620	661
	596	689
Ödem bei Glomerulonephritis (BECKMANN)	686	775
	671	803
	674	744
Ödem bei Herzinsuffizienz (BECKMANN)	669	739
	622	658
Ödem bei Nephrose (BECKMANN)	578	663
	652	702
Kachektisches Ödem (BECKMANN)	647	718
	599	650
Ascites bei Lebercirrhose (GREENE u. POWER)	508	544
	560	640
Ascites bei Herzinsuffizienz (GREENE u. POWER)	561	586
	555	571
Hydrothorax bei Herzinsuffizienz (GREENE u. POWER)	518	566
Ascites experimentell (HUND) (GREENE u. POWER)	677	729
Ascites bei Uranvergiftung (HEINECKE u. MEYERSTEIN)	679	725
	655	678
Ödem bei Uranvergiftung (HEINECKE u. MEYERSTEIN)	608	655
Vivo-Dialysat (GREENE u. POWER)	660	710

Ausschlag zeigen und am häufigsten bestimmt sind, die von den verschiedenen Untersuchern gefundenen Werte an.

Die eingehend dargelegten Befunde zeigen, daß die *Ödemflüssigkeit im wesentlichen als ein Dialysat des Serums* angesehen werden muß, wobei der verschiedene Eiweißgehalt auf eine gewisse Durchlässigkeit der Capillarwand für Eiweiße bei den entsprechenden Krankheiten zurückzuführen ist. Die verhältnismäßig außerordentliche Einförmigkeit der Elektrolytzusammensetzung der Ödemflüssigkeit bei den verschiedenen Krankheiten wie der physiologischen Körperflüssigkeiten und der pathologischen Höhlenflüssigkeiten zwingen zu dem Schluß, daß nicht Veränderungen im Gewebe es sind, die die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit bestimmen, sondern daß *die Flüssigkeiten der Blutzusammensetzung entsprechen*, wobei das DONNANSche Gleichgewicht eine beherrschende Rolle spielt. Diese Ergebnisse geben daher keine Erklärungsmöglichkeit für die Entstehung des Ödems, denn sie zeigen, daß es sich um einen Gleichgewichtszustand handelt zwischen intra- und extravasaler Flüssigkeit. Physikalisch-chemische Triebkräfte, die die Ansammlung dieser Flüssigkeiten im Gewebe bedingen könnten, lassen sich darin nicht erkennen.

Einwände gegen die SCHADESche Einteilung der Ödeme wurden immer wieder, besonders für die Ödementstehung bei der Nephrose, begründet mit dem Hinweis, daß die Ödeme unabhängig vom Eiweißgehalt und kolloidosmotischen Druck des Serums vorhanden sein können oder auch nicht, daß sie bei dem gleichen niedrigen Eiweißgehalt bei Entzug von Kochsalz und Wasser sogar ausgeschwemmt werden können, woraus dann geschlossen wurde, daß die Kochsalzzufuhr der entscheidende Faktor und der niedrige kolloidosmotische Druck, wenn überhaupt, dann nur ein nebensächlicher sei (KYLIN) oder nur Ausdruck des Gewebsgeschehens (P. MEYER). Man muß indessen, wie schon mehrfach erörtert, unterscheiden zwischen Ödembereitschaft und manifestem Ödem. *Der entscheidende Faktor der Ödementstehung ist die Ödembereitschaft*, zu der die Regulationsstörung der Onkodynamik gehört, in der wiederum der kolloidosmotische Druck eine ausschlaggebende Rolle spielen kann. Das *Ausmaß des manifesten Ödems ist wesentlich (aber nicht allein) mit abhängig von der Menge der Kochsalzlösung*, die dem Körper zugeführt und wegen der Regulationsstörung als Ödemflüssigkeit im Bindegewebe abgelagert wird und liegen bleibt. *Die Zusammensetzung dieser Ödemflüssigkeiten ist vorwiegend abhängig in bezug auf den Salzgehalt von der Blutzusammensetzung entsprechend einem DONNANSchen Gleichgewicht und in bezug auf den Eiweißgehalt von der Durchlässigkeit der Capillarwand für Eiweiße.* Die SCHADESchen Anschauungen abzulehnen auf Grund des Verhaltens der Ödemmenge erscheint daher nicht berechtigt.

Salzentzug ist auch nicht immer wirksam. Bei hochgradiger Hypalbuminämie führen auch völlig salzfreie Ernährung ebenso wie sonstige therapeutische Maßnahmen nicht mehr zur Ödemausscheidung (PETERS, BRUCKMAN, EISENMAN, HALD und WAKEMAN, LINDER, LUNDGAARD und v. SLYKE, MOORE und v. SLYKE) and andererseits führt Salzlösung im Experiment erst zu Ödem bei genügender Herabsetzung des Eiweißgehalts (SHELburne und EGLOFF, DARROW, HOPPER und CARY), und beim Kranken, wenn „Ödemneigung“ besteht (VOLHARD, WEECH und LING).

Die anderen Natriumsalze wirken wahrscheinlich ödemfördernd nur in dem Ausmaß, wie der Organismus Chlor zur Verfügung stellen kann (PETERS,

JANSEN). Besonders JANSEN konnte in einem sehr schönen Versuch nachweisen, daß Natriumbicarbonatlösung zu Ödem nur führt, wenn genügend Kochsalz vorhanden ist. Es handelte sich um eine Kranke mit hochgradiger Inanition infolge eines Oesophaguscarcinoms. Führte man ihr durch eine Magen-fistel Kochsalzlösung zu, so entstanden starke Ödeme, die bei kochsalzfreier Kost wieder verschwanden. Damit war die Ödembereitschaft der Kranken nachgewiesen. Danach wurde durch Wasserstöße für möglichst weitgehende Cl-Aus-schwemmung gesorgt. Erhielt die Kranke nunmehr Natriumbicarbonatlösung, so war keinerlei Flüssigkeitsretention festzustellen. Erst wenn auch Kochsalz zugeführt wurde, trat wieder Ödem auf. Es dürfte also bei der ödemfördernden Wirkung der Salze die Entscheidung nicht auf einem Ion besonders liegen, wie so oft vom Natrium betont wurde, sondern es müssen alle für die Bildung einer Ödemflüssigkeit notwendigen Ionen vorhanden sein in entsprechender Konzentration (s. a. LAUDAT und GRANDSIRE, HOFFMAN und POST). Auch die Untersuchungen von WEINGARTEN ergaben, daß Na-Salze nicht zu Vermehrung des Flüssigkeitsbestandes des Organismus führten, wenn dieser an Chlor in der Vorperiode verarmt war und kein Cl mit dem Na zugeführt wurde. Das Kochsalz spielt wahrscheinlich nur deshalb eine so wesentliche Rolle, weil der Gehalt der Ödemflüssigkeit an diesem Salz weitaus der größte ist. Durch die Notwendigkeit, daß sowohl Natrium wie Chlor für die Bildung der Ödemflüssigkeit vorhanden sein muß, dürfte die geringere Menge der Flüssigkeitsretention bei Zufuhr von Natriumbicarbonatlösungen bedingt sein. Auch die Sicherheit, zur Verstärkung der Ödeme zu führen, ist beim NaHCO_3 wesentlich geringer. Dieses Salz kann ebenso wie Kochsalz trotz Ödemneigung diuretisch wirken (PETERS). Wichtig ist dabei die Konzentration, in der die Salze gegeben werden (SCHLOSS).

Die spezifisch diuretische Wirkung anderer Salze, wie z. B. KCl, wird von PETERS angezweifelt. In seinen Versuchen war das Entscheidende dieser Diurese die fehlende Zufuhr von NaCl. Die KCl-Lösung war in ihrer diuretischen Wirkung der gleichen Menge von reinem Wasser nicht überlegen. Deshalb lehnt PETERS eine besondere diuretische Wirkung solcher Salze ab. Weiterhin würden durch die Zufuhr besonders sauer wirkender Salzlösungen andere Regulationsmechanismen ausgelöst, die ursprünglich nicht mit der Diurese im Zusammenhang stehen, aber deren Abwehrreaktion auch zur Mitbeteiligung von Veränderungen im Wasserhaushalt führen. Die Kalium- und Calciumsalze wirken wahrscheinlich deshalb nicht hydropigen, auch wenn sie in äquimolekularer Lösung wie das Kochsalz gegeben werden, weil die Ansammlung einer solchen Lösung als Gewebsflüssigkeit sich nicht mit der Isoionie, die auch der kranke Organismus weitgehend innezuhalten bemüht ist, verträgt. Die subcutane Injektion einer KCl-Lösung z. B. führt zu starker Reizung, auch wenn sie isotonisch ist. Es treten danach heftige Schmerzen auf (HOFF und LEUWER). Bei der Zufuhr derartiger Lösungen werden sofort entsprechende Regulationsmöglichkeiten ausgelöst, die zur Ausscheidung durch die Niere führen. Da die Salze nur in gewisser Konzentration ausgeschieden werden können, kann deren Zufuhr gegebenenfalls eine Mitsausscheidung von Körperflüssigkeit erforderlich machen und so auch den Wasserhaushalt beeinflussen. Wenn infolge Ausscheidungsstörung der Nieren Kaliumsalzlösungen nicht wieder abgegeben werden können, wirken sie stark giftig. Es treten Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auf (VOLHARD). Möglicherweise spielt aber auch der Einfluß

der Elektrolyte auf das vegetative Nervensystem eine Rolle bei der Wirkung dieser Salze auf das Ödem mit, ohne daß wir dafür aber sichere Anhaltspunkte besitzen.

Ödem kann nur entstehen, wenn die Zufuhr an Salz und Wasser und die Vorperiode die Bildung einer physiologischen Salzlösung ermöglichen.

Gegen die pathogenetisch entscheidende Rolle der Kochsalzlösung bei der Ödementstehung spricht ebenfalls, daß die Ödembereitschaft durch Kochsalzentzug nicht beeinflusst wird. Es können zwar die Ödeme beseitigt werden, sie treten aber wieder in Erscheinung, sobald Kochsalzlösung erneut zugeführt wird. Erst wenn die Ödembereitschaft zurückgeht, werden auch bei erneuter Kochsalzzufuhr Ödeme nicht mehr gebildet. Das gleiche gilt für die Wirkung anderer Diuretika, wie Harnstoff, Salyrgan, Schilddrüsensubstanz, NH_4Cl (PETERS, WAKEMAN und LEE). Sie können zur Verminderung der Ödeme führen, wahrscheinlich weil durch die Zuführung solcher Stoffe Eingriffe in andere Regulationssysteme unseres Organismus entstehen. Die Abwehr derartiger „Störungen“ kann dann auch zu einer Änderung im Wasserhaushalt führen und damit zu einer Diurese, jedoch stets nur so lange, bis diese Störung wieder ausgeglichen ist. Wird aber nicht die Ödembereitschaft selbst dadurch verändert, so kann eine derart ausgelöste Flüssigkeitsausschwemmung nur eine vorübergehende sein und entsteht bei Zufuhr von für Flüssigkeitsansammlung nötigen Materials aufs neue. Es wird also die Bedeutung des kolloidosmotischen Drucks durch die erörterten Versuche nicht herabgemindert. Es ist nicht notwendig, wie KYLIN meint, eine besondere andere Eigenschaft der Eiweißkörper als deren kolloidosmotischen Druck anzunehmen, da FAHR und SWANSON nachwiesen, daß durch Gummilösungen mit entsprechend hohem kolloidosmotischem Druck ein Absinken dieses Drucks verhindert und die Ödembildung in Plasma-pereseversuchen vermieden werden konnte, trotz niedrigsten Eiweißgehaltes des Serums und genügender Salzwasserzufuhr.

IV. Der Einfluß elektrischer Ladungen auf die Ödementstehung.

Da sowohl die Salze wie die Eiweißkörper zum größten Teil eine elektrische Ladung tragen, ist auch diese Ionenwirkung bei den Ödemkranken zu berücksichtigen. Im vorigen Abschnitt wurde darüber bereits berichtet. Danach ist die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit ganz vorwiegend bedingt durch das Bestehen eines DONNANSchen Gleichgewichts. Soweit genaue Analysen der Salzionen vorliegen, verteilen sie sich auf beiden Seiten der Capillarwand entsprechend den theoretisch zu erwartenden Konzentrationen. Im vorigen Abschnitt ist eine Tabelle angegeben, die für das Chlor zeigt, daß es stets in extracapillaren Flüssigkeiten, die mit der Blutbahn durch die Capillarwand in Austausch treten können, einen wesentlich höheren Wert zeigt als im Serum. Wie schon erwähnt, gibt das DONNANSche Gleichgewicht aber nur eine Möglichkeit zur Erklärung der Konzentrationen der Salzionen auf beiden Seiten der Capillarwand, es ist aber nicht möglich, die Entstehung eines Ödems dadurch zu begründen.

Nach KELLER liegt aber noch ein weiterer andersartiger „elektrischer Faktor“ bei der Ödementstehung vor. Alle Organe sollen bis in ihre feinsten Strukturen aus positiv oder negativ geladenen Zellen bestehen, deren Ladung nicht

unveränderlich ist, sondern je nach dem Zustande wechselt. Jedoch gibt es überwiegend positiv und überwiegend negativ geladene Organe. Gewisse Organ-grenzschichten ziehen gewisse Stoffe an und stoßen vor allem gewisse Substanzen ab. Die Zelle unterscheidet nicht, ob der Stoff in der anorganischen Welt basisch oder sauer, anorganisch oder organisch ist, sondern sie wählt aus in erster Linie nach Teilchengröße und elektrischer Ladung. Diese elektrische Ladung erteilt anodischen Wanderungssinn Kalium, Phosphaten, Sulfaten, Zucker, Harnstoff, und kathodischen Wanderungssinn Natrium, Chlor, Calcium, Magnesium (die beiden letzteren, soweit sie ionisiert sind) und Wasser (KELLER; KAUNITZ und SCHÖBER). Das Entscheidende an diesen Vorstellungen ist, daß die oben genannten Stoffe im biologischen Milieu in bezug auf ihr elektrisches Verhalten anders reagieren sollen als sonst. Dadurch sei es möglich, daß das sonst positiv geladene Natriumion und das sonst negativ geladene Chlorion im Organismus gleiche Wege mit dem Wasser gehen, da alle gemeinsam sich „biologisch positiv“ verhalten.

KELLER vermutet, daß die Veränderungen derartiger elektrischer Ladungen ebenfalls die Ödementstehung beeinflussen. Um das elektrische Potential von Geweben zu ermitteln, benutzten KELLER und Mitarbeiter drei Methoden: 1. Vitalfärbung, zu der auch die Betrachtung von Fluoreszenzfarbstoffen im ultravioletten Licht gehört, 2. Messung mit der Mikroelektrode und 3. Aschenanalysen. Von diesen hat die Messung mit der Mikroelektrode nach KELLERs eigenen Angaben bisher keine eindeutigen Resultate beim Bindegewebsödem erbracht. Die Vitalfärbung erscheint für diese Untersuchungen unzuverlässig, denn die Untersuchungen BENNHOLDs haben gezeigt, daß ein großer Teil dieser Farbstoffe im Blut an das Albumin gebunden werden. Die fluoreszierenden Substanzen sind ebenfalls zum Teil an die Albumine gebunden (PFAFF und HEROLD). Es ist daher viel wahrscheinlicher, daß diese Stoffe die Capillarwand dann durchtreten, wenn letztere für Eiweiße durchlässig geworden ist, wie HOFF, HOFF und LEUWER, TÖRÖK nachwiesen. Zur Erklärung eines Durchtritts erscheint keine besondere „biologische“ Elektrizität notwendig. Die Aschenanalysen schließlich zeigen, wie im vorigen Abschnitt eingehend besprochen, daß die Verteilung der Salze zwischen Blut und Ödem sich nach der Ionisierung der einzelnen Salze entsprechend dem DONNANSchen Gleichgewicht richtet. Die Konzentration der Ionen in der Ödemflüssigkeit wird gerade bedingt durch ihre *verschiedene* elektrische Ladung. Nach der KELLERschen Theorie müßte, wenn Wasser, Natrium und Chlor sich elektrisch gleichartig verhalten, deren Konzentrationen in Blut und Ödemflüssigkeit die gleichen sein. Die Ödemflüssigkeit zeichnet sich aber dadurch aus, daß ihr Chlorwert höher ist als der des Serums, während der Natriumgehalt annähernd der gleiche ist. Die Untersuchungen zeigen, daß Natrium und Chlor im Organismus bei der Verteilung zwischen Blut und Ödemflüssigkeit weitgehend das gleiche Verhalten darbieten wie *in vitro*. Eine besondere Ladung, die sich in biologischer Umgebung anders verhielte als in anorganischer, ist bei sonst gleichen Bedingungen bei den Ödemen nicht erkennbar. Bei Versuchen *in vitro* findet man die gleichen Verhältnisse, trotzdem hier keine elektrische Ladung eines Gewebes vorhanden ist, die anziehen oder abstoßen könnte. Ein besonderer, nur im biologischen Milieu vorhandener elektrischer Faktor, der den Ionen und Molekülen eine elektrische Ladung zuerteilt, die sich völlig anders verhält als bei anorganischen Versuchs-

bedingungen, erscheint mir bei der Ödementstehung nicht nachgewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht, soweit die Ansammlung von freier Flüssigkeit im Bindegewebsraum als aktive Leistung der Anziehung dieser Flüssigkeit in Frage kommt.

Von VOLHARD wird die Vermutung ausgesprochen, daß derartige elektrische Ladungen, wie sie von KELLER angenommen werden, die Resorption der Ödemflüssigkeit sowohl durch die Blut- als auch besonders durch die Lymphcapillaren verhindern. Wenn das von EPPINGER, KAUNITZ und POPPER angegebene Schema, wie es ihre Abb. 76 zeigt, richtig ist, so haben die Lymphgefäße eine positive Ladung. Da sich nach KELLER Wasser, Natrium und Chlor elektropositiv verhalten, so müßte man nach diesen elektrischen Ladungen annehmen, daß bereits *normalerweise* keine Flüssigkeit von den Lymphgefäßen aufgenommen wird, da diese entsprechend ihrer Ladung Wasser, Natrium und Chlor abstoßen müßten. Das widerspricht allen bisherigen Versuchsergebnissen und der Ansicht, die man von der Funktion der Lymphcapillaren hat. Allerdings sind die Kräfte, die unter normalen und krankhaften Bedingungen und sogar noch nach dem Tode einen Lymphstrom bewirken, nicht genügend bekannt. Soweit experimentelle Untersuchungen vorliegen, ist aber der Lymphfluß bei Ödem nicht aufgehoben, wie oben schon erörtert wurde.

Veränderungen der elektrischen Ladung lassen sich nach den bisherigen Versuchsergebnissen also weder als Kräfte für die Ödembereitschaft noch als auslösende Faktoren erkennen.

V. Der Einfluß des Nervensystems auf die Ödementstehung.

Das Nervensystem als Zentralorgan, das alle Regulationen des Organismus lenken und beeinflussen kann, wird auch einen wesentlichen Einfluß auf die Entstehung der Wassersucht ausüben, und zwar vor allem in der Richtung, die Entstehung eines Ödems als eines krankhaften Zustandes zu verhindern. Allerdings ist die Grenze zwischen dem noch normalen Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren und der eindeutig krankhaften Flüssigkeitsansammlung eine sehr breite. Schon die täglich vorkommenden Lageveränderungen des Körpers vom Liegen zum Stehen führen zu beträchtlichen Flüssigkeitsaustritten in den unteren Gliedmaßen (s. S. 482). Auch Quellung und Entquellung gehören wahrscheinlich ebenfalls zumindest bis zu einem gewissen Grade zur normalen Funktion des Bindegewebes. Weiterhin unterscheidet sich die Ödemflüssigkeit bei manchen Ödemformen wahrscheinlich nicht in ihrer Zusammensetzung von der normalen Gewebsflüssigkeit, bei anderen nur durch eine leichte Vermehrung des Eiweißgehaltes, so daß ein Reiz für das Nervensystem zwecks Auslösung von Gegenregulationen hauptsächlich nur von den mechanischen Wirkungen der ausgetretenen Flüssigkeitsmenge ausgehend angenommen werden könnte. Möglicherweise aber spielen die Lamellenkörperchen eine Rolle (SCHADE). KIEL konnte bei Katzen Schwellungen bei vermindertem und Schrumpfung bei vermehrtem kolloidosmotischem Druck des Blutes feststellen. Doch fehlen über die Funktionen der Lamellenkörperchen noch genügend eingehende Versuche.

Daß das Nervensystem einen Einfluß auf die Ödementstehung haben kann, ersehen wir daraus, daß Ödeme sowohl bei zentralen (z. B. Apoplexia cerebri) wie bei peripheren (z. B. Polyneuritis) Nervenerkrankungen bekannt sind. Zunächst kann die Wirkung allein darin liegen, daß die Nervenerkrankung eine

Lähmung hervorruft und diese infolge der fehlenden Muskelkontraktionen zu einem Anstieg des Venendruckes in dem betroffenen Gebiet führt. Zweitens kann aber auch die Herabsetzung der Gewebsspannung, wie sie in einem gelähmten Gebiet zu beobachten ist, als ödemfördernder Faktor in Frage kommen. So beobachtet man bei dekompensiertem Kreislauf Ödem oft nur in den gelähmten Gliedmaßen, während die nicht gelähmten frei von Flüssigkeitsansammlung sein können. Die durch die Lähmung bedingten besonderen Verhältnisse sind aber sicherlich nur als ödemfördernde Faktoren anzusehen, es ist unwahrscheinlich, daß sie allein zum Auftreten des Ödems ohne weitere Ursachen führen können.

Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß Ödem durch nervöse Beeinflussung der Durchlässigkeit der Capillarwand auf dem Wege über die Vasomotoren dadurch entsteht, daß diese für Eiweiß durchlässig werden. Auf eine solche Durchlässigkeitssteigerung könnten die sog. angioneurotischen Ödeme zurückgeführt werden (CURSCHMANN, MAURLAC). Dafür würde der Befund GOVAERTS sprechen, der die Ödemflüssigkeit beim QUINCKESchen Ödem sehr eiweißreich fand. Weiterhin kann das sogenannte traumatische Ödem, das ebenfalls auf eine nervöse Störung zurückgeführt wird (VULLIET, ORBACH, BETTMANN) durch Sympathektomie in einigen Stunden beseitigt werden.

Die experimentellen Unterlagen sind spärlich und unübersichtlich. Bei Reizung des peripheren Stumpfes des Nervus lingualis sah COHNHEIM ein Ödem der betreffenden Zungenhälfte auftreten. Weiterhin beobachtete er bei Unterbindung aller Venen des Kaninchenohrs Ödem nur auf der Seite, auf der gleichzeitig der Halsympathicus durchschnitten war. Dabei tritt aber gleichzeitig stark vermehrte Durchblutung auf. Nach COHNHEIM soll der Venendruck in der Vena femoralis bei Abklemmung des zentralen Endes nach Durchschneidung des Ischiasnerven stark ansteigen. RANVIER sah nur nach Durchschneiden dieses Nerven Ödem bei Abklemmung der Beckenvene auftreten. Wodurch nun aber das Ödem bedingt ist, ob nur durch weitere Druckerhöhung infolge des verstärkten Blutzuflusses nach der Nervdurchtrennung oder durch etwaige Steigerung der Durchlässigkeit des Capillaren, ist nicht geklärt.

Nach KAYIKAWA soll eine Sympathicusdurchtrennung zu einer Verminderung der Capillardurchlässigkeit führen. Fluorescein, das in das Kammerwasser des Kaninchens übergeht, fand er in wesentlich geringerer Konzentration in dem Auge, dessen Ganglion ciliare vorher entfernt war. Ebenso fand er den Eiweißgehalt im nach Punktion neugebildeten Kammerwasser im denervierten Auge geringer als im Kontrollauge. Der Erfolg der Sympathektomie beim traumatischen Ödem würde mit den Ergebnissen von KAYIKAWA zusammenstimmen. Wenn die Sympathicusdurchtrennung eine Minderung der Durchlässigkeit der Capillaren für Eiweiß herbeiführen kann, so muß bei Ödem, das durch eine abnorme Eiweißdurchlässigkeit hervorgerufen ist, die Beseitigung dieser Durchlässigkeitssteigerung zur Rückbildung des Ödems führen können.

Der Einfluß des Vasomotorensystems auf die Durchlässigkeit der Capillaren für Eiweiße würde die Ödembereitschaft beeinflussen. Wie schon erörtert, führt ein Undurchlässigwerden der Capillarwand für Eiweißkörper zu einem Absinken des wirksamen kolloidosmotischen Drucks und somit zu einem Überwiegen des Flüssigkeitsausstromes. In gleicher Richtung würde die Erhöhung

des Venendrucks wirken durch Ausfall der Venenpumpe in gelähmten Gliedern, wodurch außerdem auch der Lymphstrom erschwert sein dürfte. Die etwaige Erniedrigung des Gewebedrucks wäre mehr ein ödemfördernder Faktor.

VI. Der Einfluß der Hormone und Vitamine auf die Ödementstehung.

Die Hormone beeinflussen die normale Diurese in vielfacher Weise (eingehende Zusammenstellung siehe bei MARX). Ein eindeutiger Einfluß auf die Ödementstehung ist aber nach den bisherigen Untersuchungen nicht erkennbar. Wie schon anfangs erwähnt, lasse ich das Myxödem unberücksichtigt, da es sich hierbei nicht um ein Ödem im strengen Sinne des Wortes, sondern um Einlagerung einer ortsfremden schleimartigen Substanz handelt (WEGELIN).

Nach EPPINGER soll aber die Schilddrüsensubstanz auch andere Ödemformen beeinflussen. Insbesondere bei Nephrosekranken wird Schilddrüsensubstanz zur Entwässerung benutzt. Indessen ist die Wirkung unsicher (NONNENBRUCH). Oftmals sieht man gar keinen Erfolg, so daß PETERS eine Wirkung überhaupt ablehnt und den Erfolg zurückführt auf andere gleichzeitig durchgeführte Maßnahmen wie insbesondere kochsalzfreie Ernährung. Einwandfreie größere Untersuchungsreihen darüber liegen nicht vor. Auch EPPINGER führte gleichzeitig eine Behandlung mit Diät und anderen Medikamenten durch. Da der Schilddrüsenstoff einen Einfluß auf den gesamten Stoffwechsel hat, erscheint eine Beeinflussung eines bestehenden Ödems dennoch wohl möglich, dessen Weg uns aber unbekannt ist. Indessen, das geht besonders aus den KYLINSchen Kurven bei Nephrose hervor, besteht nur ein Einfluß auf das Ausmaß des Ödems, die Ödemereitschaft wird nicht geändert.

Auch das Insulin beeinflusst den Wasserhaushalt. Es bewirkt z. B. zunächst eine Hemmung der Diurese, die später in eine überschießende Wasserausscheidung umschlägt. Unter Insulinbehandlung kann es bei Diabetikern zu ausgesprochenem Ödem kommen, das besonders hochgradig bei den Fällen ist, die sich vorher im Koma oder Präkoma befanden (KLEIN, HOFF). Das diabetische Ödem ist aber in seiner Entstehung nicht von der Insulinzufuhr abhängig, sondern kann ebenfalls ohne jede Insulingabe auftreten. Das Insulin wirkt daher wahrscheinlich nur insofern auf die Ödementstehung ein, als es die acidotische Stoffwechsellaage beseitigt, was Vorbedingung zur Ansammlung der Diabetikerödeme ist. Weitere Angaben über das diabetische Ödem erfolgen später (s. S. 511).

Während der Menstruation neigen die Frauen zur Wasserretention, die gewöhnlich aber kein größeres Ausmaß annimmt. Es werden aber auch Fälle beobachtet, bei denen während der Regelblutung flüchtige Ödeme auftraten (VEIL und BOHN, MOLNAR und GRUBER). Weiterhin können solche Wasseransammlungen auftreten im Klimakterium (CURSCHMANN). Die letzteren Ödeme wurden besonders beobachtet, wenn die psychisch-nervösen, vegetativen und vasomotorisch-nervösen Störungen der Wechseljahre deutlich ausgeprägt waren. Die Ursache dieser Ödeme ist nicht geklärt. Sie werden von CURSCHMANN zu den angioneurotischen gerechnet. In einem Fall wirkte Progynon ausschwemmend.

Die weiteren Hormone lassen, soweit sie daraufhin untersucht wurden, keinen wesentlichen Einfluß auf die Ödementstehung erkennen.

Untersuchungen über den Einfluß der Vitamine auf die Ödementstehung sind bisher nicht sehr zahlreich. Wegen der bei der Beriberi beobachteten Wasserretention hat man Mangel an B_1 -Vitamin als mögliche Ödemursache bezeichnet. Es lassen sich aber bei der Beriberi zwei Formen der Wasseransammlung unterscheiden (WENCKEBACH). Erstens kann eine Ansammlung gebundener Flüssigkeit in verschiedenen Organen gefunden werden (MEBIUS), vor allem in der Muskulatur, wobei die histologische Untersuchung eine Quellung der Muskelfasern selbst ergab. Zweitens kann aber auch freie Flüssigkeit im Bindegewebe bestehen, die auf Druck verschieblich ist und die Zeichen des Stauungsödems zeigt. Dieses Ödem wird auf die bei Beriberikranken häufig zu findende Rechtsinsuffizienz des Herzens zurückgeführt, da es sich gleichzeitig mit anderen Stauungszeichen zusammen findet. Danach wäre also die bei Beriberi auftretende Flüssigkeitsansammlung im Bindegewebe nicht direkte Folge der Avitaminose, sondern erst sekundär bedingt durch die ungenügende Herzleistung. Der kolloidosmotische Druck ist bei Beriberikranken mit Ödem erniedrigt, ähnlich wie bei Herzkranken (NAKAZAWA, SEKI und INAVASHIRO).

Relative B_1 -Hypovitaminose kann bei Zufuhr großer Kohlehydratmengen entstehen. Bei dem von STEPP und SCHRÖDER beobachteten Kranken fiel die Gedunsenheit des ganzen Körpers auf, ohne daß Ödeme durch Fingerdruck nachzuweisen waren, so daß auch bei diesem Fall die Ansammlung freier Flüssigkeit nicht anzunehmen ist. Ähnliche Fälle wurden mitgeteilt von GERONNE sowie BRÖDER und ENGEL.

Daß durch Mangel an anderen Vitaminen Ödeme entstehen können, ist nicht bekannt. Bei Ratten, deren Nahrung frei von Vitamin A, B_1 , B_2 , C und D war, konnte kein Ödem beobachtet werden (KOHMAN, LUCKNER, BERGFELD), wenn die Nahrung calorisch und in bezug auf ihren Eiweißgehalt ausreichend war. Durch ungenügende Eiweißzufuhr erzeugte Ödeme konnten durch Vitamingaben nicht beeinflußt werden, sondern nur durch Eiweißzulagen (LUCKNER).

VII. Einwände gegen die Bewertung der Onkodynamik für die Ödementstehung.

Es sind nun vielfache Einwände gegen die Bewertung der Onkodynamik für die Ödementstehung, wie sie SCHADE dargelegt hat, erhoben worden (KROGH, VOLHARD, KYLIN, P. MEYER u. a.). Ein Teil dieser Entgegnungen konnte schon in den vorherigen Abschnitten dadurch geklärt werden, daß die im letzten Jahrzehnt gewonnenen neuen Untersuchungsergebnisse eingehend dargelegt wurden.

Hier sei zunächst vorausgeschickt, daß bei den Erörterungen über die Ödementstehung nicht ein Faktor allein herausgehoben werden kann, sondern daß ein jeder nur im Zusammenhang mit den anderen Größen und ihren etwaigen Änderungen betrachtet werden muß. Im Schrifttum ist die Bestimmung des kolloidosmotischen Drucks oder gar nur des Eiweißgehalts des Blutes wegen ihrer relativen Leichtigkeit ganz in den Vordergrund der Bewertung der Onkodynamik getreten, und es wird oftmals allein auf Grund solcher Messungen seine Bedeutung für die Ödementstehung bestritten. Ein solches Vorgehen kann indessen nicht als genügend unterbaut angesehen werden.

Am eingehendsten hat sich VOLHARD, dem wir auch auf dem Gebiet des Wasserhaushalts wichtige Erkenntnisse verdanken, im Band VI des Handbuchs

der Inneren Medizin mit den SCHADESchen Untersuchungen und ihrer Bedeutung für die Ödempathogenese auseinandergesetzt, wobei er mehrere Einwände anführt, die seines Erachtens durch diese Untersuchungsergebnisse nicht erklärt werden können. Da diese Einwände im Prinzip ähnlich im Schrifttum auch von anderen Bearbeitern angeführt worden sind, sei in diesem Abschnitt, jeweilig unter Voranstellung des VOLHARDSchen Einwands in eine eingehende Erörterung darüber eingetreten.

1. „Ein Mißverhältnis zwischen Filtrationsdruck (Capillardruck) und wasseranziehender Kraft besteht normalerweise beständig beim Gehen und Stehen. Wenn so grobe, einfach mechanische Verhältnisse vorlägen, so würde die Wassersucht an den Füßen eine alltägliche Erscheinung sein.“

Hierzu wäre zu sagen, daß tatsächlich ein nicht geringer Flüssigkeitsaustritt bei Änderung der Körperlage vom Liegen zum Stehen stattfindet, der zur Erhöhung des Eiweißgehalts des Blutes und des kolloidosmotischen Drucks führt (ATZLER und HERBST, THOMPSON und Mitarbeiter, KROGH, LANDIS und TURNER, WATERFIELD, YOUNG und Mitarbeiter). Es zeigten die Messungen des Capillardrucks von LANDIS, daß dieser in den Fingercapillaren bei hängenden Armen höher ist als in Herzhöhe, daß die Erhöhung aber nicht dem hydrostatischen Druckanstieg gleicht, der dem Abstand vom Herzen entsprechen würde, sondern geringer ist. Einwandfreie Capillardruckmessungen der Fußcapillaren liegen nicht vor. Von einer Druckerhöhung in Varicen auf eine ähnliche in sämtlichen Capillaren der unteren Gliedmaßen und auf normale Verhältnisse schließen zu wollen, dürfte kaum angängig sein, da bei ihnen die wichtige Funktion der Venenklappen gestört ist und sie auch keinen Anhaltspunkt geben für die Verhältnisse in den nicht oberflächlichen Venen, insbesondere in denen, die neben der Arterie verlaufen, bei denen die Blutförderung infolge der Pulsationsübertragung von der Arterie auf die Vene wesentlich beeinflusst wird (SCHADE, HEPP, PICH und v. PEIN). Über Venen- und Capillardruckwerte beim Gehen liegen nur wenige Messungen vor. Aber sicherlich sind die Werte niedriger als beim Stehen (BEECHER, FIELD und KROGH), da durch die unelastischen Fascien die Muskelkontraktionen für eine stete Blutförderung Sorge tragen. Schließlich kann durch den Lymphstrom vermehrter Flüssigkeitsgehalt des Gewebes vermindert werden. Es kommt also tatsächlich bei Lageänderung zu einem Flüssigkeitsaustritt in den abhängigen Teilen, wie VOLHARD fordert. Nur ist er nicht so hochgradig, daß Ödem auftritt, da einerseits der Druck in den Capillaren nicht entsprechend dem hydrostatischen Druckanstieg zunimmt, andererseits der Flüssigkeitsaustritt einen Anstieg des kolloidosmotischen Drucks bewirkt und schließlich wohl auch noch weitere andere Regulationen eingreifen können.

2. „Es gibt Fälle mit starker Herabsetzung des kolloidosmotischen Drucks ohne Ödem und umgekehrt.“

Es ist nicht der Wert des kolloidosmotischen Drucks allein entscheidend für die Ödementstehung, sondern nur sein Wert im Verhältnis zum Capillardruck. Weiterhin muß bei Messung *in vitro* noch berücksichtigt werden, ob der wirksame Druck *in vivo* nicht durch eine gewisse Undurchlässigkeit der Capillarwand für Eiweiße erniedrigt ist. Es ist daher sehr gut möglich und bei dekompensierten Herzkranken oft so, daß der gemessene kolloidosmotische Druck normal ist und dennoch aus obengenannten Gründen Ödem besteht. Daß trotz herabgesetzten kolloidosmotischen Drucks kein sichtbares Ödem vorhanden zu

sein braucht, könnte einmal dadurch bedingt sein, daß der Capillardruck ebenfalls erniedrigt ist. Darüber liegen aber keine Ergebnisse vor. Zweitens aber wird das Ausmaß des Ödems von anderen Faktoren bestimmt, wobei besonders wichtig ist, daß die notwendige Menge an salzhaltiger Flüssigkeit vorhanden sein muß, damit sich freie Flüssigkeit im Bindegewebsraum bilden kann (eingehend dargelegt in Abschnitt III). Wenn diese nicht vorhanden ist oder für andere Regulationen zur Verfügung stehen muß, so ist Ödembildung nicht möglich. Soweit Untersuchungen darüber vorliegen, zeigen sie, daß es einerseits bei genügend erniedrigtem kolloidosmotischem Druck stets zur Ödembildung kommt (falls die anderen Faktoren der Onkodynamik nicht entsprechend verändert sind), wenn den Versuchstieren oder Kranken kochsalzhaltige Flüssigkeit zugeführt wird, und daß es andererseits trotz Zufuhr kochsalzhaltiger Flüssigkeit nicht zum Ödem kommt, wenn der kolloidosmotische Druck wieder über einen bestimmten Wert angestiegen ist bei normalen Capillardruck. Erst die Veränderung der Onkodynamik bewirkt die Ablagerung der Salzlösung als Ödem. Besteht bereits deutliches Ödem und wird dieses trotz niedrigem kolloidosmotischem Druck und ohne Änderung desselben verringert oder ausgeschieden, so erfolgte eine derartige Ödemausschwemmung stets auf Grund besonderer Maßnahmen. Diese lösen Reaktionen aus, die an sich mit der Ödementstehung in keinem Zusammenhang zu stehen brauchen und deren Wirkungsweise in vielen Fällen noch nicht geklärt ist. Als Zeichen, daß die Ödembereitschaft nicht beseitigt ist, sondern nur eine Änderung der Ödemmenge erreicht wurde, ist festzustellen, daß die Wassersucht erneut auftritt, wenn diesen Kranken nach Abklingen der therapeutischen Maßnahmen wieder Salzlösung zugeführt wird, es sei denn, die Behandlung hätte auch zum bleibenden Anstieg des kolloidosmotischen Drucks geführt. Es gibt mehrfache Beobachtungen über Nephrosen, bei denen trotz niedrigem kolloidosmotischem Druck keine Ödeme nachweisbar waren. Aber unter normalen freien Lebensbedingungen traten sie bei ihnen wieder auf, und von einer Heilung der Wassersucht kann erst gesprochen werden, wenn auch die Störung der Onkodynamik beseitigt ist. Diese Störung ist ganz vorwiegend die Ursache des Ödems, diese Veränderungen bezeichnen die Ödembereitschaft des Kranken. Das Ausmaß der Wassersucht wird von anderen Faktoren beeinflusst.

3. „Wenn bei erniedrigtem kolloidosmotischem Druck nur Transsudation bzw. Filtration und keine Resorption stattfindet, so bliebe es unverständlich, warum dieses Mißverhältnis *bleibt*, es müßte doch mit Austritt von Wasser aus dem Blute in die Ödeme über Nacht, solange kein Wasser zugeführt wird, eine Eindickung des Blutes erfolgen, unabhängig davon, wie die Nieren arbeiten. Und da, wo die Nieren gesund sind, wie beim Hungerödem, müßte doch entsprechend der durch den erniedrigten kolloidosmotischen Druck erleichterten Filtration in die Maschen der Gewebe auch eine erleichterte Filtration in den Glomeruli stattfinden und statt Oligurie eine abundante Polyurie eintreten.“

Zunächst einmal sind wir über die Menge des Glomerulusfiltrats beim Ödemkranken nicht unterrichtet. Theoretisch könnte sie erhöht sein, ohne daß es zur Polyurie kommen muß, da die Menge des Urins ja ebenfalls wesentlich durch die Tubuli beeinflusst wird. Somit kann dieser Einwand weder nach der einen noch der anderen Richtung entschieden werden, da die dazu notwendigen Grundlagen uns nicht genügend bekannt sind.

Eine Eindickung des Blutes über Nacht, die VOLHARD verlangt, erfolgt tatsächlich bei dem durch Plasmapherese experimentell erzeugten Ödem in bezug auf den Eiweißgehalt. Bei den Hunden muß mindestens 1—2mal täglich ein Aderlaß ausgeführt werden, damit der Bluteiweißentzug ein genügend großer wird und der relative Bluteiweißgehalt entsprechend niedrig gehalten werden kann. Sobald mit dem Plasmaentzug aufgehört wird, steigt der Eiweißgehalt wieder an, und die Ödeme werden zugleich ausgeschieden. Allerdings handelt es sich hier wohl nicht nur um eine Eindickung, sondern auch um eine Neubildung der Eiweißkörper. Untersuchungen über das Verhalten der roten Blutkörperchen dabei liegen nicht vor. Dieses Wiederanstiegen des Eiweißgehalts findet man aber nur bei den experimentell erzeugten Ödemen mit Plasmaentzug, also bei sonst gesunden Tieren.

Bei Kranken ist dieses Verhalten nicht festzustellen. Die Krankheit, die zur Störung der Onkodynamik geführt hat, wirkt ja ständig ein, ähnlich wie ein fortgesetzter experimenteller Eiweißentzug. Wir sind über die Ursachen, die zur Erniedrigung des Eiweißgehalts des Blutes führen, nicht völlig unterrichtet, aber drei Faktoren kommen vorwiegend in Frage: 1. Ungenügende Einweißzufuhr, 2. ungenügende Eiweißbildung und 3. starker Eiweißverlust. Diese Faktoren sind je nach den mit erniedrigtem Eiweißgehalt des Blutes einhergehenden Krankheiten verschieden stark ausgeprägt, führen aber alle zu derselben Veränderung im Blut und sind ständig wirksam, auch in der Nacht. Dazu kommt, daß die Ödembildung bei ungenügender Zufuhr von entsprechender Salzlösung in Konkurrenz treten muß mit einem anderen Regulationsmechanismus unseres Körpers, der Aufrechterhaltung einer genügend großen Blutmenge. Eine genügende Füllung unseres Kreislaufsystems ist eine unbedingt lebensnotwendige Aufgabe. Eine stärkere Verminderung der zirkulierenden Blutmenge bedeutet stets einen lebensbedrohenden Zustand (MACLEAN). Wie diese Regulation erreicht wird, ist uns in den Einzelheiten noch wenig bekannt. Ein solcher Regulationsmechanismus scheint den Abstrom zu großer Flüssigkeitsmengen in das Gewebe verhindern zu können, denn es wurde bei Ödemkranken keine wesentliche Veränderung der Blutmenge gefunden (PLESCH, LINDER, LUNDSGAARD, v. SLYKE und STILLMANN, SEYDERHELM und LAMPE, BROWN und ROWNTREE, WATERFIELD). Die Störung der Eiweißbildung oder -ausscheidung verhindert dann die Auffüllung dieser Blutmenge mit einem normalen Eiweißgehalt. Weiterhin ist anzunehmen, daß auch ständig wieder eine gewisse Verdünnung des Blutes dadurch zustande kommt, daß ein Teil der Ödemflüssigkeit auf dem Wege über das Lymphgefäßsystem dem Blut wieder zugeführt wird. Das wird allerdings von VOLHARD bestritten.

Die vorgetragenen Gründe gegen diesen Einwand VOLHARDs zeigen vor allem noch, daß es nicht möglich ist, die Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks allein herauszuheben, sondern die dadurch bedingte Störung der Onkodynamik muß stets betrachtet werden in Zusammenhang mit dem gesamten Organismus und seinen Regulationen. Die Störung der Onkodynamik bedeutet Ödembereitschaft, die Entstehung eines Ödems aber kann von anderen Faktoren unterbunden werden, ebenso wie weitere Vorbedingungen gegeben sein müssen, daß das manifeste Ödem entstehen kann. Dieser Einwand VOLHARDs gilt auch nicht allein für die vorgetragene Ödemtheorie, sondern genau so für andere. Nimmt man wie VOLHARD eine Störung der Rückresorption

infolge veränderter elektrischer Ladungen als Ödemursache an, so müßte man hier ebenfalls ein Weiterwirken dieser Störung in der Nacht und eine Eindickung des Blutes erwarten. Oder wenn man die zur Ödementstehung führenden Kräfte ganz in das Gewebe verlegt, so müßte auch diese in der Nacht zur Bluteindickung führen ebenso wie bei einer Störung der Onkodynamik. Es muß also bei allen Ödemtheorien ein Regulationsmechanismus angenommen werden, der ein Leerlaufen der Gefäße verhindert.

4. „Wenn das Mißverhältnis zwischen Capillar- und kolloidosmotischem Druck die Ursache der Ödeme wäre, so könnte die Resorption der Ödeme erst in Gang kommen, wenn der kolloidosmotische Druck über den Capillardruck angestiegen ist.“

Zunächst einmal ist es nicht notwendig, daß der kolloidosmotische Druck über den Capillardruck ansteigt, sondern es wäre nur nötig, daß der „Umkehrpunkt“ so verschoben würde, daß die Transsudation eine kleinere Strecke einnähme als die Resorption. Zweitens liegen Messungen über das Verhalten des Capillardrucks bei Ödemausschwemmung nicht vor. Dieser ist ebenso wichtig wie der kolloidosmotische Druck. Wenn er absinkt, so ist Ödemausschwemmung möglich ohne jede Änderung des kolloidosmotischen Drucks. Drittens ist bei der Onkodynamik ebenfalls wesentlich die Durchlässigkeit der Capillarwand. Ändert sich diese derart, daß eine durch die Krankheit bedingte Eiweißdurchlässigkeit zurückgeht, so ist Ödemausschwemmung möglich ohne Änderung der Werte für den kolloidosmotischen Druck wie für den Capillardruck. Die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse haben sich stets nur auf die Messung des kolloidosmotischen Drucks, meist auch nur im Venenblut bei der Ödemausschwemmung beschränkt, wobei außerdem die Diurese dann meist durch therapeutische Maßnahmen hervorgerufen war, deren Angriffsweisen nicht völlig geklärt sind. Somit muß das bisher vorliegende Untersuchungsgut als nicht genügend angesehen werden, um ein Gegenbeweis gegen die Wirksamkeit der Veränderungen der Onkodynamik bei der Ödementstehung zu sein.

Andererseits berechtigen die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht die VOLHARDSche Ablehnung. Die starken Senkungen des kolloidosmotischen Drucks bei der Ödemausschwemmung wurden beobachtet im Venenblut bei Herzkranken (KYLIN, P. MEYER). Dieses Verhalten ist nicht verwunderlich, da bei dem Ödem der Herzkranken die Erhöhung des Capillardrucks eine wesentliche Rolle spielt. Wird dieser Druck gesenkt, so kommt es zum Einstrom von Ödemflüssigkeit, wodurch der Eiweißgehalt des Blutes verringert werden kann und damit der kolloidosmotische Druck. Andererseits fanden die gleichen Untersucher bei Ausschwemmung des nephritischen Ödems ein allmähliches gleichmäßiges Ansteigen des kolloidosmotischen Drucks, wie es der VOLHARDSchen Forderung entsprechen würde. Ebenso geht beim experimentellen Plasmafereseödem und beim Hungerödem (SNELL, BRUCKMANN, D'ESOPHO und PETERS) die Ödemausschwemmung mit Eiweißanstieg einher. Nicht eindeutig allerdings steigt der kolloidosmotische Druck an bei Ausschwemmung des nephrotischen Ödems auf Grund medikamentöser und diätetischer Beeinflussung (KYLIN). Aber wie schon bei Beantwortung von Einwand 3 erörtert, wird bei dieser Ödemausscheidung nur das Symptom beseitigt, die Ödembereitschaft bleibt bestehen. Wenn bei dieser Krankheit eine wirkliche Heilung mit Beseitigung der Ödembereitschaft eintritt, so steigt auch der Eiweißgehalt des Blutes allmählich

auf normale Werte wieder an (IVERSEN, v. SLYKE, PETERS und Mitarbeiter, LANDIS und LEOPOLD). Es ist, wie schon mehrfach betont, die Onkodynamik nicht die einzige Ursache, die den Flüssigkeitsbestand der Gewebe bestimmt.

5. „Normalerweise findet Ein- und Ausstrom von Flüssigkeit in den Capillaren und kleinen Venen statt, und in diesen findet sich keine Strecke mit 8,6 oder 5 cm Hg-Druck, sondern nur ein Druck von höchstens 100—200 mm H₂O.“

Dieser Einwand beruht auf falschen Untersuchungsergebnissen. Inzwischen hat LANDIS bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen gezeigt, daß die Capillardruckwerte den theoretisch geforderten Werten entsprechen, im arteriellen Teil oberhalb, im venösen Teil unterhalb des kolloidosmotischen Drucks des Blutes liegen. Die von KROGH niedergelegte Auffassung, daß die SCHADESche Ansicht sicher falsch sei, ist durch diese Messungen widerlegt worden.

6. „Wenn das Mißverhältnis zwischen Filtrationsdruck und kolloidosmotischem Druck die alleinige Ursache des Wasseraustritts bis zum Ödem wäre, so müßte in allen Fällen von Ödem mit erniedrigtem kolloidosmotischem Druck beim liegenden Kranken die Wasseransammlung am stärksten in der Pleurahöhle sein, wo, sobald einmal freie Flüssigkeit die Adhäsion beider Pleurablätter überwunden hat, ein negativer Druck besteht, der im Inspirium Werte von — 100 bis — 200 mm H₂O erreichen kann, die sich als Sog dem Capillardruck hinzuaddieren.“

Bisher wurde nur die Ödementstehung im subcutanen Bindegewebe in Betracht gezogen. In diesem Einwand VOLHARDs werden die wesentlich komplizierteren Verhältnisse der Pleurahöhle herangezogen. So einfach wie VOLHARD sie in diesem Einwand darstellt, sind sie ja sicher nicht. Die Capillaren grenzen z. B. nicht direkt an die Pleurahöhle, sondern es ist noch das Pleuraepithel, wahrscheinlich eine wenn auch nur dünne Schicht Bindegewebe zwischen Capillar- und Pleuraendothel dazwischen. Wieviel von dem negativen Druck der Pleurahöhle wirkt sich noch als Sog auf das Blut aus? Darüber wissen wir nichts Sicheres. Verhält sich außerdem das Pleuraendothel genau gleich wie die Capillarwand? Oder inwiefern verhält sie sich anders? Derartige Fragen müßten zunächst einmal geklärt werden, bevor dieser Einwand VOLHARDs auf Grund von eindeutigen Ergebnissen erörtert werden kann.

7. „Und schließlich bleibt bei den Ödemen mit erniedrigtem kolloidosmotischen Druck ebenso wie bei den anderen mechanisch gedachten Ödemen ungeklärt, warum die Lymphresorption, die Aufnahme der kolloidarmen Ödemflüssigkeit in die kolloidreichere Lymphe ausbleibt.“

Wie schon oben ausgeführt, ist nicht erwiesen, daß die Lymphgefäßfunktionen bei Ödemkranken gestört sind, wie VOLHARD annimmt. Aber auch wenn diese Annahme den Versuchsergebnissen entsprechen würde, ist darin kein Beweis vorhanden, daß eine Störung in der Onkodynamik, insbesondere eine Senkung des kolloidosmotischen Drucks, nicht zu Ödemen führen könnte, sondern sie käme nur als weitere Möglichkeit einer Ödementstehung in Frage.

Überblicken wir zusammenfassend die von VOLHARD erhobenen Einwände gegen die Wirksamkeit der Onkodynamik bei der Ödementstehung, so müssen wir feststellen, daß sich heute keiner mehr als stichhaltig aufrechterhalten läßt, wenn auch nicht alle Fragen völlig geklärt sind. Die von anderen Bearbeitern dieses Gebiets vorgebrachten Gründe gegen die SCHADESche Vorstellung sind im wesentlichen die gleichen, so daß sich ein Eingehen darauf erübrigt.

VIII. Die Störung der Onkodynamik bei den einzelnen Ödemformen.

Die starke Abhängigkeit der Ödemansammlung von der Körperlage hat bei den Ödemen der Kreislaufkranken schon von jeher den Einfluß des Venendrucks auf den Ort der Ansammlung des Ödems in den Vordergrund der pathogenetischen Betrachtungen treten lassen. Schon beim *Gesunden* kommt es, wie erörtert, bei Veränderungen der Körperlage zu einem Austreten von Flüssigkeit aus der Blutbahn, der zu einer Erhöhung des Eiweißgehalts im Blute führt, aber im allgemeinen keine stärkeren Grade annimmt. Es kommt zwar beim Stehen und Gehen nicht zu einer so starken Druckerhöhung, wie man nach dem Abstand vom Herzen erwarten könnte (BEECHER, FIELD und KROGH), aber dennoch treten eine Druckerhöhung in den Venen und eine Konzentration des Blutes ein. Bei *Herzkranken* ist im Stadium der Dekompensation des Kreislaufs der Venendruck erhöht. Diese Venendruckerhöhungen führen zu einer Veränderung der Onkodynamik durch Erhöhung des Capillardrucks, wodurch die Ödembereitschaft gegeben ist. Von manchen Autoren wird die beherrschende Rolle des erhöhten Venendrucks abgelehnt, weil Hunderversuche ergeben haben, daß Unterbindung der Venen allein nicht zu Ödem führen muß. Es wird die Beeinflussung der Durchlässigkeit der Capillarwand infolge ungenügender Sauerstoffversorgung als entscheidend angesehen. Es haben aber zahlreiche Versuche am gesunden Menschen gezeigt, daß eine solche Druckerhöhung zu vermehrtem Flüssigkeitsaustritt und bei entsprechender Dauer auch zu Ödem führt je nach dem Ausmaß der Druckerhöhung. Die Menge der ausgetretenen Flüssigkeit war weiterhin abhängig vom kolloidosmotischen Druck. Wurden die Versuche im Liegen und im Stehen ausgeführt, so erwies sich die Menge der ausgetretenen Flüssigkeit bei gleichem Venendruck im Stehen geringer. Bei höheren venösen Druckanstiegen über 80 mm Hg muß aber angenommen werden, daß die Durchlässigkeit der Capillaren für Eiweiße ansteigt, wie LANDIS und Mitarbeiter aus dem verschiedenen Verhalten der Konzentrationserhöhung der roten Blutkörperchen und des Eiweißgehaltes schließen konnten. Bei Stauungsödemen enthält die Ödemflüssigkeit vermehrt Eiweiß (BECKMANN), weshalb man auf eine gewisse Durchlässigkeit der Capillaren für Eiweiße schließen muß. Schließlich aber wurde bei dekompensierten Herzkranken oftmals eine Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Blutes (PAYNE und PETERS) und des kolloidosmotischen Drucks (GOVAERTS, KYLIN, P. MEYER, MAURIAC) gefunden, häufig aber ist der kolloidosmotische Druck auch normal. SCHADE und CLAUSSEN fanden die Erniedrigung bei solchen Fällen, die mit stärkerer Albuminurie einhergehen, desgleichen IVERSEN und NAKAZAWA. Wenn also auch sicherlich im Beginn der Dekompensation die Erhöhung des Venendrucks der erste Anlaß der Störung im Zusammenspiel zwischen Capillardruck und kolloidosmotischem Druck sein dürfte, so tritt bei stärkerem Ausmaß ebenfalls eine Erniedrigung des wirklichen kolloidosmotischen Drucks sowohl darin ein, daß der Eiweißgehalt des Blutes sich ändert, wie auch dadurch, daß die Capillarwand zum Teil für Eiweiße durchgängig wird.

Bei Kranken mit *akuter Glomerulonephritis* besteht eine Störung der Onkodynamik, bei der ebenfalls alle drei Faktoren betroffen sind. Der Capillardruck ist erhöht. Entsprechende Messungen nach der Methode von LANDIS liegen zwar nicht vor, aber KYLIN hat mit seiner Methode, die vergleichende Untersuchungen erlaubt, festgestellt, daß der Capillardruck bei der akuten Nieren-

entzündung erhöht ist, und zwar geht diese Erhöhung dem Auftreten der Nierensymptome meist um mehrere Tage voraus. Dabei bestand kein strenger Parallelismus zwischen arterieller und capillarer Blutdrucksteigerung. Diese Untersuchungen wurden durch andere Untersucher bestätigt (KLINGMÜLLER).

Die Verminderung des Eiweißgehalts des Blutes bei *Nierenkranken* mit Ödemen wurde bereits von BRIGHT gefunden und von ihm in Zusammenhang mit der Entwicklung der Wassersucht gebracht. Spätere Untersuchungen bestätigten diesen Befund (EPSTEIN) und stellten fest, daß besonders der Albumingehalt des Blutes vermindert ist (FAHR und SWANSON, PETERS, BRUCKMAN, EISENMAN und WAKEMAN). Die letzteren Untersucher betonen, daß Ödeme stets vorhanden waren, wenn der Gesamteiweißgehalt niedriger war als 4 g-%. Indessen beobachteten sie besonders im Anfang der Erkrankung auch Ödem bei normalem Eiweiß- und Albumingehalt. Das gleiche berichtet v. SLYKE auf Grund von Untersuchungen bei 50 Fällen von akuter Glomerulonephritis, nur lag bei seinen Kranken die Grenze, unterhalb derer Ödem so gut wie immer vorhanden war, schon bei 5,3—5,8 g-% Gesamteiweiß und 2,3—2,7 g-% Albumin. Mit dem Wiederanstieg des Eiweißgehaltes wurden die Ödeme ausgeschieden. Die Messung des kolloidosmotischen Drucks ergab fast in allen Fällen von akuter Nierenentzündung mit Ödem eine Erniedrigung der Werte (SCHADE und CLAUSSEN, GOVAERTS, MAYRS, FAHR, KERKHOF und CONKLIN, MUNTWYLER, WAY, BEINS und MYERS, KYLIN, P. MEYER). In vereinzelt Fällen wurden aber Werte, die noch als normal anzusprechen sind, gemessen.

Die vermehrte Durchlässigkeit der Gefäße bei dieser Erkrankung zeigt der relativ hohe Eiweißgehalt der Ödemflüssigkeit (BECKMANN, HAAS).

Bei der *Nephrose* besteht in der starken Erniedrigung des Eiweißgehaltes des Blutes der hauptsächlichste Ödemfaktor. Bei dieser Erkrankung wurden die niedrigsten Werte gefunden (LINDNER, LUNDSGAARD und v. SLYKE, FAHR und SWANSON, PETERS und Mitarbeiter, MOORE und v. SLYKE). Ebenso ist der kolloidosmotische Druck sehr niedrig (SCHADE und CLAUSSEN, GOVAERTS, RUSZNYAK, MAYRS; IVERSEN und NAKAZAWA, COPE, FAHR, KERKHOF und CONKLIN, KYLIN, P. MEYER; LYON und DUNLOP).

Es ist nicht anzunehmen, daß bei der Nephrose Veränderungen des Capillardrucks bestehen. Genaue Messungen liegen darüber nicht vor. Nur LANDIS und LEOPOLD haben in einem Fall einen normalen Wert gefunden. Es besteht ebenfalls kein Anhaltspunkt dafür, daß bei der Nephrose eine abnorme Durchlässigkeit der Capillarwand vorhanden ist. Die Ödemflüssigkeit enthält nur geringe Spuren Eiweiß, wie sie auch in physiologischen Körperflüssigkeiten gefunden werden.

Seit der Einführung der Behandlung des nephrotischen Ödems mit Schilddrüsenpräparaten wird vielfach die Möglichkeit erörtert, daß eine Schilddrüsenunterfunktion eine Rolle bei der Entwicklung der nephrotischen Ödeme spiele (EPPINGER). Indessen ist die Wirksamkeit entsprechender Behandlung fraglich. Bei einer großen Zahl von Fällen ist kein Erfolg zu erkennen, bei anderen nur in Verbindung mit kochsalzfreier Kost und anderen therapeutischen Maßnahmen, sodaß der Einfluß von Schilddrüsenpräparaten umstritten ist (NONNENBRUCH, PETERS). Eine Schilddrüseninsuffizienz läßt sich bei der Nephrose nicht nachweisen.

So ist als hauptsächlich, das Ödem bewirkende Veränderung bei der Nephrose nur die Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks zu erkennen. Es ist aber bekannt, daß es Nephrosekranke gibt ohne Ödem, bzw. daß solche Kranke Ödeme ausschwemmen können, ohne daß eine wesentliche Änderung des Eiweißgehalts und des kolloidosmotischen Drucks eintritt (LINDNER und Mitarbeiter, LOEB und Mitarbeiter, KYLIN, P. MEYER, MAURIAC, LYON und DUNLOP). Diese Ergebnisse führten immer wieder dazu, die Wirksamkeit des kolloidosmotischen Drucks bei der Ödemgenese zu bestreiten, wobei P. MEYER so weit ging, den Eiweißgehalt des Blutes nur als Ausdruck des Gewebsgeschehens zu bezeichnen, ohne entscheidende Einwirkung auf die Flüssigkeitsverschiebung zwischen Blut und Gewebe. In Abschnitt VII ist diese Frage bereits eingehend erörtert worden.

Das sog. *Hungerödem* ist eine Erkrankung, die im Weltkrieg außerordentlich häufig beobachtet werden konnte. Es traten dabei massige Ödeme auf, besonders an den abhängigen Körperteilen, ohne daß am Kreislauf- oder Nierensystem ein krankhafter Befund erhoben werden konnte (SCHITTENHELM und SCHLECHT, JANSEN, BÜRGER). Es kommt bei diesen Kranken zu Ödem, wenn bei ihnen lange Zeit eine quantitativ und qualitativ ungenügende Nahrungszufuhr besonders in bezug auf den Eiweißgehalt stattgefunden hatte. Das Ausmaß der Ödeme war vor allem von zwei Faktoren abhängig: 1. von der Körperlage und 2. von der Flüssigkeits- und Salzzufuhr. Die Kranken aßen meist, um ihren Hunger zu stillen, große Gemüsemengen, die in viel Salz und Flüssigkeit gekocht waren. Die Untersuchung des Blutes ergab in den meisten Fällen niedrige und erniedrigte Eiweißwerte. Es liegen von diesen Untersuchern leider nur Werte auf Grund refraktometrischer Messungen vor, die oftmals zu hohe Werte ergeben. BRUCKMAN, D'ESOPPO und PETERS fanden in allen Fällen von Hungerödem Erniedrigung der Eiweißwerte bei chemischer Bestimmung, die vor allem den Albuminanteil betrafen. Sie stellten stets Ödem bei einem Albumingehalt unter 3 g-% fest, selten Ödem bei Albumin über 4 g-%. Über niedrige Eiweißwerte wird ebenfalls berichtet von LIU, CHU, WANG und CHUNG, YOUMANS, BELL, DONLEY und FRANK. Messungen des kolloidosmotischen Drucks dagegen bei Kranken mit reinem Hungerödem ohne sonstige Erkrankung liegen nicht vor, jedoch ist die Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks aus den Eiweißveränderungen besonders der Albuminverminderung erkennbar. Bei Bettruhe und salzfreier Kost pflegen die Ödeme sehr rasch ausgeschieden zu werden, kehren aber sofort bei gewohnter Lebensweise wieder, wenn nicht eine andere Ernährung mit Eiweißzufuhr eine Änderung der Ödembereitschaft herbeigeführt hatte. Erst mit genügender Eiweißzufuhr wird die Ödemneigung gebessert.

Eine Capillardruckerhöhung ist beim Hungerödem nicht bekannt und unwahrscheinlich. Daß die Ödeme besonders stark sind bei arbeitenden und nicht bettlägerigen Kranken und allein durch Bettruhe verschwinden können, läßt sich auf die bereits normaler Weise eintretende Erhöhung des Capillardrucks bei aufrechter Körperlage in den abhängigen Teilen zurückführen, die sich bei einem herabgesetzten kolloidosmotischen Druck wesentlich stärker im Flüssigkeitsaustausch bemerkbar machen muß als bei einem Gesunden.

Eine vermehrte Durchlässigkeit der Capillarwand ist nicht nachgewiesen. Die Ödemflüssigkeiten erwiesen sich als sehr eiweißarm, ähnlich denen bei der Nephrose (MAASE und ZONDEK, FALTA, SCHITTENHELM und SCHLECHT).

Zu den Hungerödemen gehört wahrscheinlich auch der *Mehlnährschaden der Säuglinge*. Nach ROMINGER handelt es sich bei den Mehldystrophikern um Hungerödeme infolge Eiweiß- und Fettmangel. Auch hier tritt die Notwendigkeit der Zufuhr genügenden Ödemmaterials zutage. Man unterscheidet zwei Formen von Mehlnährschaden. Die atrophische Form ohne Ödem tritt auf bei Säuglingen, die nur Mehlsuppe ohne Zugaben erhielten, die hydropische Form bei solchen, die neben Mehliüberfütterung wenigstens ausreichende Mengen von Fett, Salz und Vitaminen bekamen. Das Entscheidende für das Auftreten der Ödeme dürfte sein, daß bei der hydropischen Form in der Suppe auch Salz gegeben wurde, womit die Ansammlung von Ödem erst möglich wird.

Auch das *postoperative Ödem* ist hier einzureihen (JONES und EATON). Oftmals sind diese Kranken schon vor der Operation unterernährt. Nach der Operation wird die Unterernährung fortgesetzt, dazu kommen große Flüssigkeitszufuhren durch intravenöse, subcutane und rectale Infusionen. Der Eiweißgehalt des Blutes lag in den Fällen von JONES und EATON zwischen 3,7 und 5,8 g-%.

Hungerödem wird nicht nur beobachtet bei Nahrungsmangel, wie bei Blockadekriegen usw., sondern ebenfalls wenn infolge von Krankheiten wie Oesophaguscarcinom nicht genügend Nahrung aufgenommen werden kann oder krankhafte Veränderungen zu ungenügender Verwertung der Nahrung führen. Hierbei wird sich die entstehende Ödemneigung sehr schnell bemerkbar machen, da derartige Krankheiten eine wesentliche zusätzliche Belastung des Stoffwechsels bedeuten. Das Auftreten solcher Hungerödeme wurde beobachtet bei Pylorusstenose (SNELL), Darmtuberkulose (LANDIS und LEOPOLD), chronischer Gastroenteritis (NONNENBRUCH und KUDLICH, WEECH und LING, WOLFERTH), Fistelbildung zwischen Magen, Jejunum und Colon (POYNTON und LOND). Soweit gemessen, wurde im Blut stets eine Erniedrigung des Eiweißgehaltes gefunden. Der Fall von LANDIS und LEOPOLD ist der einzige, bei dem auch der kolloidosmotische Druck bestimmt wurde. Er betrug 156 mm Wasser.

Auch experimentell konnten JONES, EATON und WHITE Ödem bei Katzen erzeugen, wenn sie das obere Jejunum mit dem unteren verbanden und die Katzen eiweißarm und flüssigkeitsreich ernährt wurden. Dabei wurde schneller Eiweißabfall im Blut beobachtet.

Nicht nur starker Eiweißverlust durch die Nieren, sondern auch auf anderem Wege kann zu Hypoproteinämie und Ödem führen. Darauf beruht ein anderer Teil der postoperativen Ödeme (JONES und EATON). Bei Kranken, bei denen eine länger dauernde Drainage notwendig war, die zu starker Sekretion nach außen und dadurch bedingtem Eiweißverlust führte, wurden Ödeme beobachtet. MAURIAC erwähnt einen Fall mit hochgradigem Ödem bei Pleuraempyem mit ständig sezernierender Fistel, wodurch der Kranke täglich bis zu 20 g Eiweiß verlor. Im Blut bestand eine Erniedrigung des Eiweißgehaltes. Anhalt für eine Nephrose war nicht vorhanden. MOSCOWITZ, JONES beobachteten Ödem bei schwerer Colitis ulcerosa. BENNET, LOND, DODDS und ROBERTSON glauben, daß schon Eiweißverlust in Höhlenflüssigkeiten wie in Ascites hinein zu Hypoproteinämie führen könnte. Indessen ist bei all diesen Formen sicher nicht der Eiweißverlust allein die Ursache des erniedrigten Eiweißgehaltes des Blutes, sondern als weiterer Faktor kommt wahrscheinlich hinzu, daß die „konsumierende“ Krankheit eine Störung in den Eiweißbildungsstätten hervorruft, die den Organismus unfähig macht, genügend Eiweiß aufzubauen. Wenn man an die täglichen

großen Aderlässe denkt, die bei Tierversuchen notwendig sind, um eine wesentliche Senkung des Eiweißgehalts im Blut zu erreichen, so dürften die Eiweißverluste nach außen bei den erwähnten Kranken im allgemeinen nicht groß genug sein, um allein zum Absinken des Eiweißgehaltes zu führen. Wie erwähnt führten die Katzenversuche auch nur zu Ödem, wenn geringe Eiweißzufuhr stattfand. Und andererseits finden wir z. B. bei der Sublimatvergiftung oftmals große Eiweißverluste durch den Urin, ohne daß eine Verminderung des Eiweißgehaltes des Serums und Ödem festzustellen wäre (ROTH und v. SZENT-GYÖRGY, GORKE und TÖPPICH). Es dürfte daher die Annahme berechtigt sein, daß bei den Kranken mit Hypalbuminämie eine ungenügende Bildung von Eiweiß eine wesentliche Rolle mitspielt.

Diese Annahme wird noch dadurch unterstützt, daß wir Krankheiten kennen, die ohne erkennbaren Eiweißverlust nach außen trotz genügender Eiweißzufuhr mit der Nahrung verminderten Eiweißgehalt im Blut und oftmals Ödem aufweisen. Hierher gehören die oft als „kachektische Ödeme“ bezeichneten Flüssigkeitsansammlungen bei Tuberkulose und Carcinom (PETERS, WAKEMAN und EISENMAN), bei perniziöser Anämie (MEULENGRACHT, IVERSEN und NAKAZAWA), bei Lebererkrankungen (MAURLAC, HAND, KELLERMANN), bei Leukämie (HANTSCHMANN), bei Lymphogranulom (HANTSCHMANN) u. a. m.

Die Entstehung des *Ödems bei Diabetikern* steht in engem Zusammenhang mit den Veränderungen des Säure-Basenhaushalts. HOFF zeigte an einer großen Zahl von Fällen, daß bei den Diabetikern Abnahme der Acidose zu Wasseransatz bis zu hochgradigem Ödem führen kann, wobei gleichgültig war, ob die Abnahme der Acidose durch Natrium bicarbonicum, Hafertage oder Insulin erreicht wurde. Gerade auf die schwersten Austrocknungen pflegten die stärksten Wasserretentionen zu folgen. HOFF führt die Flüssigkeitsschwankungen auf Quellungsänderungen im Gewebe zurück auf Grund der Untersuchungen von SCHADE und MENSCHEL, daß im Bindegewebe pH-Verschiebungen zum Säuren hin entquellend, zum Alkalischen hin quellend wirken. Indessen genügt diese Deutung nicht, die Ansammlung freier Flüssigkeit im Bindegewebe und die nicht selten beobachtete große Ausdehnung der Ödeme zu erklären, wie HOFF selber anführt. Die Untersuchungen von KYLIN und P. MEYER ergaben, daß auch beim Ödem des Diabetikers der Eiweißgehalt des Blutes und der kolloidosmotische Druck erniedrigt sind, letzterer bis zu Werten zwischen 100 und 200 mm Wasser. In fast allen Fällen wurde die Erniedrigung vor der Ödementstehung gefunden. Auch von PETERS, KYDD und EISENMAN wird der starke Eiweißabfall im Blut bei Rückbildung der Acidose bei Untersuchung von 53 Fällen immer wieder gefunden.

Somit erscheint auch beim Diabetikerödem die Erniedrigung des Eiweißgehaltes im Blut der entscheidende Faktor der Ödembereitschaft zu sein. Möglicherweise beeinflußt die starke Störung des Stoffwechsels auch die Durchlässigkeit der Capillarwand für Eiweiße. Untersuchungen darüber liegen nicht vor. Verursacht wird die Hypoproteinämie wahrscheinlich einmal durch die oft langdauernde geringe Eiweißzufuhr, denn schlecht ernährte Diabetiker zeigen im allgemeinen wesentlich stärkere Veränderungen als gut genährte (PETERS und Mitarbeiter, THANNHAUSER). STOLTE, der diese Ödeme als kachektische ansieht, gibt an, durch Eiweißzulage große Gewichtszunahmen ohne Ödem bzw. Ödemausscheidung ohne sonstige weitere Maßnahmen erreicht zu

haben. Vor allem aber dürfte die schwere allgemeine Stoffwechselstörung des acidotischen Diabetikers, die ja nicht nur im Kohlehydratstoffwechsel besteht, eine Störung im Eiweißaufbau bewirken, denn der niedrige Eiweißgehalt wird nur im Erholungsstadium von einer Acidose und nicht bei eingestellten Diabetikern beobachtet. So scheint in der Störung der Onkodynamik auch beim Diabetikerödem die Hauptursache des Auftretens freier Flüssigkeit im Bindegewebe zu liegen. Daß daneben Quellung und Entquellung bei Verschiebungen im Säure-Basenhaushalt eine wichtige Rolle spielen können, wird dadurch nicht berührt.

Das Ödem bei *Entzündungen* wird durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren hervorgerufen (SCHADE). Die Onkodynamik ist gestört einmal dadurch, daß die Capillarwand für Eiweiße durchgängig wird. Dafür sprechen die bei Entzündungen stets gefundenen hohen Eiweißwerte des Entzündungssekrets. HOFF und LEUWER fanden im Entzündungsgebiet Austritt von Farbstoffen wie Kongorot, das sonst nur innerhalb der Blutbahn gefunden wird und an die Albumine gebunden ist (BENNHOLD). Weiterhin ist eine Erhöhung des Capillardrucks wahrscheinlich, vor allem infolge der eintretenden Hyperämie. Vielleicht spielt auch eine venöse Stase durch die starke Gewebsspannung bei der entzündlichen Schwellung eine Rolle mit. Die osmotische Hypertonie im Entzündungsbereich (SCHADE) mag als weitere Ursache hinzukommen. SCHADE konnte im serösen Gewebssaft der Entzündungsherde Gefrierpunktniedrigungen von 0,6—0,8°, im Eiter bis zu 1,4° messen.

Die Entstehung der *örtlich begrenzten Ödeme* ist zum Teil noch wenig geklärt. Bei der Venenthrombose spielt hierbei die Druckerhöhung infolge Stauung sicherlich eine wesentliche Rolle. Im Hundeversuch gelingt es zwar nicht, durch Venenunterbindung allein Ödeme des betroffenen Gebietes zu erzeugen, aber stets trat Ödem auf, wenn eine Thrombose in großer Ausdehnung hervorgerufen werden konnte, und zwar auch dann, wenn es sich um eine nicht entzündliche, durch Eigenserum erzeugte Gerinnung handelte (ZIMMERMANN und DE TAKÁTS). Die Lymphgefäße waren nicht mitbeteiligt, sondern blieben funktionsfähig. Beim Menschen aber gelingt es, durch Druckerhöhung im Venensystem mit einer Manschette Flüssigkeitsretention in der entsprechenden Gliedmaße zu erzeugen. Allerdings werden durch diese Maßnahme ebenfalls die Lymphgefäße mitbetroffen. Aber andererseits sehen wir auch Ödeme auftreten, wenn durch Druck von Tumoren auf große Venen der Blutstrom behindert wird, ohne daß dabei die Lymphgefäße mitbeteiligt zu sein brauchen, oder auch bei Thrombosen der großen Hohlvene (ORTNER). Bei der Venenthrombose des Kranken handelt es sich meist um eine entzündliche infolge einer Thrombophlebitis. Das Ödem ist bei Entzündungen bis weit in das „gesunde Gebiet“ hinein nachzuweisen, was vorwiegend auf ein Durchlässigwerden der Capillaren für Eiweiße zurückgeführt wird. So ist anzunehmen, daß beim Ödem der Venenthrombose sowohl die Stauung infolge der Verlegung des Blutstroms wie die gesteigerte Durchlässigkeit der Capillaren die wesentlichen Ursachen sind.

Das Ödem bei Verlegung der Lymphwege ist wenig geklärt. Im Vordergrund steht auch hier die Stauung infolge Abflußbehinderung durch Erkrankung der entsprechenden Lymphdrüsen oder nach deren operativer Ausräumung. Unklar aber bleibt, aus welchem Grunde die Ödemflüssigkeit nicht vom Blut aufgenommen werden kann. Möglicherweise handelt es sich um eine andere

Ödemform als bisher besprochen, und zwar um eine Flüssigkeitsansammlung weniger im Bindegewebe als in den Lymphwegen. Auffällig ist, daß die Haut auch nach Abklingen eines solchen Ödems noch deutliche Veränderungen zeigt, was bei anderen Ödemformen nicht der Fall zu sein pflegt, weil es sekundär zu Gewebswucherungen (WIRZ) kommt.

Zu den sog. *angioneurotischen Ödemen* gehören nach CURSCHMANN das QUINCKESCHE und klimakterische Ödem. Es handelt sich um örtlich begrenzte, in wiederholten Schüben auftretende, sehr pralle Anschwellungen in den verschiedensten Körperregionen. Beim klimakterischen Ödem sind vor allem Hände und vordere Hälfte der Unterarme fast stets symmetrisch befallen, seltener Unterschenkel, Füße und Gesicht. Das QUINCKESCHE Ödem tritt völlig unregelmäßig auf, vorwiegend bei Männern. Diese Ödeme werden zurückgeführt auf Störungen der Gefäßinnervation (CURSCHMANN, MAURIAC). Daß Störungen in der nervösen Versorgung zu Ödem des entsprechenden Gebietes führen können, ist schon im Abschnitt V besprochen. Man muß ein durch die Störung bedingtes Durchlässigwerden der Capillarwand für Eiweiße annehmen, das vorübergehend auftritt. Dafür spricht die Schnelligkeit des Entstehens und Verschwindens dieser Ödeme. Man müßte, falls diese Annahme richtig sein soll, eine relativ eiweißreiche Ödemflüssigkeit erwarten. GOVAERTS berichtet über einen Fall, bei dem die Ödemflüssigkeit 3,2 g-% Eiweiß enthielt. Dieses Ergebnis würde also mit obiger Annahme übereinstimmen. Weiterhin ist in diese Ödemgruppe einzureihen das sog. traumatische Ödem (VULLIET, BETTMANN, ORBACH, STEINMANN). Einmal finden sich dabei häufig auch andere nervöse Störungen wie solche der Sensibilität und dann können derartige Ödeme auch nach monatelangem Bestehen durch Sympathektomie in Stunden beseitigt werden. Als letztes wäre hier noch einzureihen das chronische Trophödem (NONNE-MILROY-MEIGESCHE Krankheit), das von MAURIAC als die chronische Form des QUINCKESCHEN Ödems bezeichnet wird.

Sehr auffällig ist bei den nervös bedingten Ödemen, daß ihre Konsistenz sich deutlich von der bisher besprochenen Ödemformen unterscheidet. Fingereindrücke bleiben oft nur im Beginn des Auftretens der Schwellung bestehen, später nicht mehr, sondern die Anschwellungen sind dann wesentlich härter als bei den sonstigen Ödemformen. Die Ursache ist noch nicht geklärt.

Schlußfolgerungen.

Trotz der außerordentlichen Vielfältigkeit der Störungen, die im täglichen Leben in das Gleichgewicht unseres Organismus eingreifen, trotz lebhaften Stoffwechsels bleibt die Zusammensetzung unseres Körpers weitgehend die gleiche. Jede Störung ruft Abwehrmaßnahmen hervor, und eine große Zahl von Regulationsmechanismen, die vielfach ineinandergreifen, ist ständig tätig, um Störungen auszugleichen. So ist auch der Flüssigkeits- und Salzgehalt unseres Körpers ein außerordentlich gleichmäßiger, trotzdem fortwährend durch Haut, Lunge, Niere, Darm und Drüsen Flüssigkeiten abgegeben werden. So können Regulationsmechanismen mit ganz anderem Ziel als jenem der Aufrechterhaltung des Flüssigkeitsbestandes des Körpers eingreifende Veränderungen im Wasserhaushalt hervorrufen. Nur einige Beispiele seien angeführt. Starkes Schwitzen zwecks Ausgleichs der Körpertemperatur kann zu starker

Wasserabgabe durch die Haut führen. Bei hochgradigen Blutverlusten wird dem Gewebe Flüssigkeit entzogen, da eine annähernd normale Blutmenge von größter Wichtigkeit für die Aufrechterhaltung des Lebens ist. Zur Ausscheidung der Abbauprodukte des Stoffwechsels und der Salze durch den Urin wird ständig Wasser benötigt.

Auch der Flüssigkeitsgehalt des Gewebes ist ein sehr gleichmäßiger, wobei die Kolloide des Bindegewebes und die Gewebsspannung sowie der Lymphfluß einige der Gewebsfaktoren sind, die diesen Flüssigkeitsgehalt beeinflussen. Von seiten des Blutes her wird er normalerweise ganz vorwiegend geregelt vom Zusammenspiel des Capillardrucks und des kolloidosmotischen Drucks.

Beim Ödem handelt es sich um eine Vermehrung des Flüssigkeitsgehalts des Bindegewebes mit Ablagerung tropfbar freier Flüssigkeit. Wenn wir rückschauend die Ursachen der Ödementstehung zusammenfassend betrachten, so ergibt sich, daß physikalisch-chemische Kräfte eine entscheidende Rolle bei den Flüssigkeitsverschiebungen spielen, die zu Ödemen führen. Bei allen Formen der Wassersucht, ausgenommen das Lymphstauungsödem, läßt sich eine Störung der normalen Onkodynamik nachweisen oder aus der Pathogenese mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, wodurch das physiologische Zusammenspiel zwischen Capillardruck und kolloidosmotischem Druck verändert wird. Das kann geschehen durch eine Erhöhung des Capillardrucks, eine Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks oder durch eine Veränderung der Durchlässigkeit der Capillarwand für Eiweiße. Bei manchen Ödemformen sind alle drei Faktoren verändert, bei anderen steht einer ganz im Vordergrund der Ödementstehung.

Das Sichtbarwerden des Ödems kann verhindert und gefördert werden von einer großen Reihe anderer Faktoren, die uns nur zum Teil bekannt sind. So ist notwendig die Zufuhr genügend großer Mengen kochsalzhaltiger Flüssigkeit als Ödemmaterial. Vorwiegend darauf beruht die ödemfördernde Wirkung des Kochsalzes und anderer Natriumsalze, die aber nur hydropigen bei gleichzeitiger Wasserzufuhr wirken, so daß die Ablagerung einer physiologischen Salzlösung möglich wird. Andere Salze können ödemhemmend oder -vermindernd einwirken, da ihre Ansammlung im Gewebe eine Störung der Isoionie des Organismus hervorrufen würde. Zu ihrer Ausscheidung ist eine genügende Menge Flüssigkeit erforderlich. Durchfall sowie Störungen des Säure-Basenhaushalts können zu starken Flüssigkeitsverlusten führen, wodurch Ödembildung verhindert wird. Diuretika können zu starker Verminderung der Wassersucht führen. Aber stets zeigt sich, daß alle diese Einflüsse nur auf das Ausmaß der Flüssigkeitsansammlung wirksam sind. Wird die grundlegende Störung, die Ödembereitschaft, nicht beseitigt, die durch die Veränderung der Onkodynamik hervorgerufen wurde, so tritt sofort wieder Flüssigkeitsansammlung auf, sobald der ödemausschwemmende Einfluß nicht mehr wirksam ist und neues Ödemmaterial wieder zur Verfügung steht.

MACLEAN hat vorgeschlagen, von kompensiertem und unkompensiertem Ödem zu sprechen. Doch erscheint mir dieser Ausdruck nicht glücklich gewählt, denn wir pflegen von kompensiert im sonstigen medizinischen Sprachgebrauch zu sprechen, wenn der Organismus durch *eigene* Regulationsmöglichkeiten eine Kompensation, einen Ausgleich einer Störung erreicht oder aufrecht hält wie bei kompensierter Acidose oder kompensiertem Herzklappenfehler. Beim kompensierten Ödem aber würde es sich um ein solches handeln, das nicht in

Erscheinung tritt, weil entweder nicht genügend salzhaltige Flüssigkeit zugeführt worden ist oder sie infolge anderweitiger Einflüsse entweder endogener (dann aber stärkerer krankhafter Störungen und nicht Ausheilungsabsichten) oder exogener Art benötigt wird. Die Begriffe „Ödembereitschaft“ und „manifestes Ödem“, wie sie seit langem im Gebrauch sind, geben die Verhältnisse deutlich wieder. Die Störung der Onkodynamik bewirkt eine Ödembereitschaft und führt zu manifestem Ödem, wenn genügend Material vorhanden ist und zur Flüssigkeitsansammlung zur Verfügung steht. Das Ausmaß des manifesten Ödems kann beeinflußt werden durch eine Anzahl weiterer Faktoren wie Gewebsspannung, Lymphabfluß, Störungen des Säure-Basenhaushalts, Diuretika und sicherlich zahlreiche andere mehr, die wir noch nicht genauer kennen. Die vorgetragene Deutung ist nicht in allen Einzelheiten durch experimentelle Untersuchungen gesichert. Es wird die Aufgabe der Zukunft sein, die offenen Fragestellungen durch weitere Versuche einer Klärung zuzuführen.

Bei unseren Kranken wird es im Einzelfall schwierig sein, zu erkennen, welche der zahlreichen Möglichkeiten zu dem Ausmaß des Ödems geführt haben, wie wir es bei ihnen vorfinden. Indessen bei allen zu Ödem führenden Krankheiten ließ sich als grundlegende Störung eine Veränderung des Kräftespiels von Capillardruck und wirksamem kolloidosmotischem Druck im Blut nachweisen oder wahrscheinlich machen. Aber trotz gleicher oder ähnlicher Grundstörungen ist die Erscheinungsform außerordentlich verschieden. Ein jeder Kranker reagiert auf eine Störung seiner Funktionen in seiner besonderen Art je nach seinen Ausgleichsmöglichkeiten. Jede Regulationsstörung kann bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen werden. Die Möglichkeiten solcher ausgleichenden Kräfte können bei den einzelnen Kranken ganz verschiedene sein. So zeigt das Symptom „Ödem“ der Funktionsstörung „Ödembereitschaft“ die verschiedenartigen Bilder, wie wir sie bei unseren Kranken beobachten.

X. Osteogenesis imperfecta congenita et tarda.

Ein Beitrag zur verzögerten Form, nebst Sichtung
und ausführlichem Literaturverzeichnis¹.

Von

SIEGFRIED KRAMER-Würzburg.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	516
Einleitung	534
Geschichtliches	536
Abgrenzung gegen andere Knochenerkrankungen	539
Ein Fall von Osteogenesis imperfecta tarda	540
Symptome der Osteogenesis imperfecta	542
Knochenbrüchigkeit	544
Blaue Skleren	554
Schwerhörigkeit	557
Beobachtete Störungen bei Stoffwechsel-, Blut- und Nervenuntersuchungen	558
Endokrine Störungen	560
Weitere beobachtete Anomalien	562
Meinungen zur Ätiologie und Pathogenese	563
Identitätsstreit zwischen der kongenitalen und verzögerten Form	569
Erblichkeit	570
Therapieversuche	572
Schlußwort	574

Literatur.

- ABDERHALDEN, E.: Zurückführung bestimmter intrauterin entstehender Mißbildungen usw.
Arch. f. Psychiatr. **59**, 506 (1918).
- ABELS: Zur Frage der intrauterinen Frakturen. Wien. klin. Wschr. **1921 I**, 349.
- ADAM: Blaue Skleren mit abnormer Knochenbrüchigkeit. Klin. Mbl. Augenheilk. **52**, 152 (1914).
- ADLOFF: Dentinstruktur bei Osteogenesis imperfecta. Vjschr. Zahnheilk. **44**, 478—489.
- AKATSUKA, TRANOSUKE: Über Osteogenesis imperfecta congenita. Diss. München, April 1912.
- ALEXANDER, J. B.: Fragilitas ossium associated with blue sclerotics in four generations.
Brit. med. J. **1**, 677 (April 1922).
- ALTMANN, FRANZ: Über den feineren Bau des Schläfenbeins bei der Osteogen. imp. con-
genita und tarda. Mschr. Ohrenheilk. **69**, 448—470 (1935).
- AMAND: Nouvelles observations sur la part de l'accouch. Paris 1716.
- AMON: Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges. **8**, 73, 1841.
- ANSCHÜTZ: Über einige seltene Formen der Knochenatrophie und der Osteomalacie. Mitt.
Grenzgeb. Med. u. Chir. **9**, 361 (1902).

¹ Aus der Medizinischen und Nervenkl. Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. E. GRAFE).

- ANTONELLI: La cornée ovulaire et la sclerotique bleue des hérédo-syphilitiques. Arch. d'Ophtalm. **33**, 491 (1913).
- APERT, E.: Les hommes de verre. Presse méd. **1928 I**, 805—808. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 18.
- BACH et ODINET: Présentation d'une famille atteinte d'osteopsathyrosis avec sclerotics bleues. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **26**, 21—24. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 790.
- et ODINET: Familiäre Knochenbrüchigkeit. Presse méd. **8**, 120 (1928). — Fortschr. Röntgenstr. **37**, 601 (1928).
- et PEYTAVIN: Arrêt de croissante et déformations osseuses par nephrite interstitielle. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **27**, 307—314 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 620.
- ASCHNER u. ENGELMANN: Osteopsathyrosis idiopathica. Konstitutionspathologie in den medizinischen Spezialwissenschaften, H. 3, S. 111—120. Berlin 1928.
- ASCHOFF: Pathologische Anatomie. Freiburg 1928.
- ASSMANN: Klinische Röntgendiagnose innerer Krankheiten, 1929.
- AUBINEAU, E.: Le syndrome des sclerotics bleues et d'osteopsathyrosis. Presse méd. **1923**, No 38. Ref. Med. Klinik **1923**, 1063.
- AUSTIN and v. SLYKE: J. of biol. Chem. **41**, 245 (1920).
- AVIZONIS: Über blaue Sclera. Medicina (litauisch) **1921 II**, 151. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk., Okt. **1922**, 537.
- AXHAUSEN: Zur Frage der Osteomalacie im Kindesalter. V. LEUTHOLD-Gedenkschr., **2**, 523. **1906**.
- Osteogenesis imperfecta oder Osteomalacie als Grundlage der idiopathischen Osteopsathyrosis? Dtsch. Z. Chir. **92**, 42 (1908).
- AXMANN: Ann. ges. Heilk. **1831**, IV, 58.
- BAAR, H.: Demonstration eines Falles von Osteogenesis imperfecta congenita. Mitt. Ges. inn. Med. Wien **1923**, 143.
- BABONNEIX, L. et J. PEIGNAUX: Fractures congenitales multiples des membres chez un prématuré débile. Gaz. Hôp. **96**, No 35, 557—559. Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 439.
- BALTEN: Mschr. Psychiatr. **49**, 144 (1921).
- BAMBERG u. HULDSCHINSKY: Osteopsathyrosis congenita und tarda. Münch. med. Wschr. **1911 II**, 1498.
- — Über angeborene Knochenbrüchigkeit. Jb. Kinderheilk. **78**, 214—266 (1913).
- BARKER: Ref. Schmidts Jb. **99**, 195 (1858). Brit. med. J. **1857 II**, 806, 823.
- BARTH, H.: Osteopsathyrosis und Otosklerose. Sitzgsber. otolaryng. Ges. Berlin **32**, 121.
- BATTLES: In Gross: System of Surgery, Vol. I, p. 871. 1882.
- BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 244. Berlin: Julius Springer 1924.
- Vererbung und Konstitution bei Ohrenkrankheiten. Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie. XI. Z. Konstit.lehre **10**, 483—545 (1925).
- Kalkstoffwechsel und innere Sekretion. Wien. med. Wschr. **72 II**, 1426—1437.
- u. C. STEIN: Innere Sekretion. Ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin u. Wien 1927.
- K. H.: Über Osteogenesis imperfecta. Dtsch. Z. Chir. **154**, 166—213 (1920).
- Über Identität und Wesen der sog. Osteopsathyrosis idiopathica und Osteogenesis imperfecta. Dtsch. Z. Chir. **160**, 289—351 (1920).
- Allgemeine Konstitution. KIRSCHNER-NORDMANN Die Chirurgie, Bd. I.
- Erbkonstitutionelle Systemerkrankungen und Mesenchym (Probevorlesung). Klin. Wschr. **1923 I**, 624.
- Konstitution und Individualpathologie des Stützgewebes. BRUGSCH-LEVYS Biologie der Person, S. 233. 1927.
- BAUMM, H.: Osteogenesis imperfecta. Arch. Gynäk. **115** (1922).
- BAUR-FISCHER-LENZ: Grundriß der menschlichen Erblchkeitslehre. München: J. F. Lehmann 1923.
- BEHR: Beitrag zur Ätiologie des Keratokonus (Keratokonus, blaue Scleren, habituelle Luxationen). Klin. Mschr. Augenheilk. **1913 II**, 281.
- BELL and DOISY: Rapid colorimetric methods for the determination of phosphorus in urine and blood. J. of biol. Chem. **44**, 5 (1920).
- BELL, JULIA: Some new pedigrees of hereditary disease. B. Blue sclerotics and fragility of bone. Ann. of Eugen. **4**, 41—48. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 85.

- BERGAMINI, M.: Sell'osteopsatirosi idiopatica. *Atti Congr. Pediatr. ital.* **1928**, 690—696.
- BERNDT, EHRHARD: Über Osteogenesis imperfecta mit besonderer Berücksichtigung der kongenitalen Störungen der Skelettentwicklung. *Diss. Greifswald* 1923.
- BERNEAUD: Blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **74**, 505 (1925).
- BETTMANN: 11jährige Beobachtungen und Therapieversuche bei einem Fall von echter Osteopsathyrose. *Arch. f. Orthop.* **26**, 634—640 (1928).
- BIDDER: Eine Osteogenesis imperfecta. *M Schr. Geburtsh.* **28**, 136—153 (1866).
- BIEBL: Beitrag zur Frage der Osteogenesis imperfecta durch Untersuchungen am Zahnsystem. *Virchows Arch.* **255**, 54—70 (1925). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **18**, 864 (1925).
- BIERRING: Contribution to the perception of Osteogenesis imperfecta congenita and Osteopsathyrosis idiopathica as identical disorders. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **70**, 481 (1933).
- BIGGS: Osteopsathyrosis with the review of a case having sustained twentytwo fractures in a period of ten years. *Univ. Pennsylvania med. Bull.* **1903**, Nr 12.
- BIGLER: Über das gleichzeitige Vorkommen von Osteopsathyrosis und blauen Skleren bei Otosklerose. *Z. Hals- usw. Heilk.* **5**, 233 (1923).
- Über Osteopsathyrosis. *Zbl. Kinderheilk.* **16** (1924).
- BLANCHARD: *Chicago med. J.* **1876**.
- *Gaz. Hôp.* **1881**.
- *Trans. amer. orthop. Assoc.* **1893**.
- BLAU: Über sog. foetale Rachitis. *Diss. Berlin* 1889.
- BLEGVARD and HAXTHAUSEN: Blaue Sklerae und Tendenz zu Knochenbruch mit fleckförmiger Hautatrophie und zonulärem Katarakt. *Hosp.tid. (dän.)* **64**, 606—616 (1921). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **8**, 69 (1923).
- BLÉNCKE, AUGUST: Über das gemeinsame Vorkommen von Knochenbrüchigkeit mit blauen Skleren und Schwerhörigkeit. *Z. orthop. Chir.* **45**, 406 (1924).
- Nachtrag zu meiner Arbeit über die blauen Skleren und Knochenbrüchigkeit im LORENZschen Festband dieser Zeitschrift. *Z. orthop. Chir.* **46**, 273. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1924 II**, 1251.
- BLOCH: Vorstellen eines Falles von Osteogenesis imperfecta. *Nürnberg. med. Ges. u. Poliklin. Sitzg.* **23. Okt. 1924**. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1925 I**, 77.
- BLÖISE, NICOLÁS LEONE: Ein Fall von angeborener Osteopsathyrosis. *J. clin. Obstétr. Univ. Montevideo. Arch. lat.-amer. Pediatr. (span.)* **20**, No 12, 812—824.
- BOCK, NIK.: Eine Methode zum Studium der Ablagerungsverhältnisse der Knochensalze (an nach Entkalkung durch HCl und NaCl oder durch HNO₃ und nach Celloidineinbettung hergestellten Knochenschnitten). *Z. Mikrosk.* **40**, 318—321 (1923).
- BOGERT, L. J. and L. D. PLASS: Placentarstoffwechsel, der Ca- und Mg-Gehalt des fötalen und mütterlichen Blutes. *J. of biol. Chem.* **56**, 297. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **15**, 33 (1924).
- BOLTEN, G. C.: Das Vorkommen von blauen Lederhäuten in Verbindung mit angeborener Anomalie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1918 I**, 560.
- Über eine besondere Form von galvanischer Überempfindlichkeit bei Fragilitas-ossium-Patienten. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1921**, Nr 8, 952. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1921**, 86. *M Schr. Psychiatr.* **49**, 144 (1921).
- Über die Ursache der Fragilitas ossium. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **67**, Nr 19, 2015—2018 (1923). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **15**, 210.
- Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese der Fragilitas ossium congenita (Osteopsathyrosis infantilis). *Z. Nervenheilk.* **63**, H. 5/6, 343.
- BOMAASCH, V.: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. *Ž. Izuč. rann. det. Vozr. (russ.)* **9**, 420—421 (1929).
- BOOKMANN: Der Stoffwechsel bei Osteogenesis imperfecta mit besonderer Berücksichtigung des Kalkumsatzes. *M Schr. Kinderheilk.* **13**, 126 (1916).
- BORCHARDT, L.: *Klinische Konstitutionslehre*, 1930.
- BORDENAVE: *Mém. des savants étang.*, Tome IV, p. 176.
- BOREL, G.: L'oeil bleu. Étude étiologique de la sclerotique bleue héréditaire ou non, monosymptomatique ou accompagnée de dystrophie osseuse et de surdité. *Classification nosographique.* *Bull. Soc. franç. Ophthalm.* **38**, 421—432. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **20**, 176 (1925).
- BOURG: La Dysplasie périostale et l'osteopsathyrose. (*Soc. belge Chir., Séance du 31. Mai 1930.*) *J. Chir. et Ann. Soc. belge Chir.* **1930**, Nr 5, 154.

- BOWCOCK, H. and G. LEWIS: Brittle bones and blue sclerae, case with glycosuria. *Amer. int. med.* **3**, 700—706 (Jan. 1930).
- BRAITHWAITE, J. V. C.: Osteogenesis imperfecta. *Proc. roy. Soc. Med.* **21**, 1862.
- BRATUSCH-MARRAIN: Über Osteogenesis imperfecta. *Mitt. Ver. Ärzte Steiermark* **67**, 7 (1930).
- BRAUN: *Wschr. k. k. Ges. Ärzte Wien* **1857**.
- BREUER: Therapie der Osteopsathyrosis mit blauen Skleren. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1735.
- BROCA: Osteomalacie infantile, genu valgum, Osteopsathyrosis. *Rev. mens. Maladies Enf.* **22** (Okt. 1904). *Ref. Jb. Kinderheilk.* **61**, 670 (1905).
- et HERBINET: Die Osteopsathyrose oder essentielle Brüchigkeit der Knochen. *Rev. de Chir.* **2**, 776 (1905).
- BROWNSON: Über Knochenbrüchigkeit und ihren Zusammenhang mit blauer Sklera und Otosklerose. *Brit. med. J.* **1917**, Nr 4, 240. *Edinburgh med. Clin.*, April **1917**. *Ref. Klin. Mbl. Augenheilk.* **1920**, 405.
- BRUCK: Über eine seltene Form von Erkrankung der Knochen und Gelenke. *Dtsch. med. Wschr.* **1897 I**, 152.
- BRÜNING, GÜNTHER: Über Osteogenesis imperfecta und Osteopsathyrosis und ihre Stellung unter den Erbkrankheiten. *Diss. Halle* 1937.
- BRÜNING: Über Regeneration bei Knochensystemerkrankungen des kindlichen Körpers. *Chirurg* **3**, 728—736 (1931). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 89 (1931).
- BRUIN, J. DE: Un cas d'osteogenese imparfaite. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1927**, 20, 31.
- BRUNS, P.: Spontanfrakturen bei Tabes. *Berl. klin. Wschr.* **1882 I**.
- *Klinische Konstitutionschirurgie*, Bd. 27. 1886.
- *Lehrbuch der Knochenbrüche*, 1897.
- BUCHANAN: Case of congenital maldevelopment of the cornea and sclerotic. *Trans. ophthalm. Soc. Lond.* **1913**.
- BUCHHOLZ: Vorstellen eines Falles von Osteogenesis imperfecta. *Med. Ges. Magdeburg*, Sitzg 5. Febr. 1925. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1185.
- BUDAY, K.: Über einige seltene Entwicklungsanomalien. *Pest. med.-chir. Presse* **1903**, 101.
- BURNS, C. W.: Fragilitas ossium. *Canad. med. Assoc. J.* **11**, 522 (August 1921).
- BURROWS: Blue sclerotics and brittle bones. *Brit. med. J.* **1911 I**, 7; **1911 II**, 16.
- BURY: A case of osteomalacie in a child. *Brit. med. J.* **1884**, 213.
- BUSCH, GOTTFRIED: Ein kasuistischer Beitrag zum Krankheitsbild der Osteopsathyrose. *Bruns' Beitr.* **150**, 496—506 (1930). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25**, 53.
- CABE, P. C. u. W. C. WOJTA: Osteogenesis imperfecta, fragilitas ossium. *Wiss. med. J.* **28**, 313—315 (Juli 1929).
- CABITTO, H.: La magnesicmia nell'età infantile in condizioni normali e patologiche. *Riv. Clin. pediatr.* **30**, 384 (1932). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 805 (1932).
- CALBY, E. G.: Brittle bones and blue sclera. *Southwest Med.* **11**, 363—364 (Aug. 1927).
- CARBONI: Fragilita delle ossa e sclerotica bleu. *Riv. osped.* **1914**, No 5. *Ref. Z.org. Chir.* **1914**, 1039.
- CARTHY, F. P.: Osteogenesis imperfecta of bone. *Atlantic med. J.* **31**, 745—746 (Juli 1928)
- CASTELLI, CARLO: Beitrag zum klinischen Studium der angeborenen Knochenbrüchigkeit. *Pediatrics* **32**, H. 6, 351—360. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **17**, 16.
- CHILD, F. S.: Researches on colea (Collodeal calcium compound). *Clinical report of a case of osteopsathyrosis. Long Island med. J.* **74**, 86—90 (Febr. 1930).
- CHIRCOULESCO, DEMETRE: Contribution à l'étude de la fragilité osseuse chez l'enfant. *Diss. Paris* 1926.
- CHISHOLM: Fall von Fragilitas ossium. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1921**.
- CIBILS, AGUIRRE, RAUL, J. L. ARÑÓZ hijo u. J. R. CALCARAMI: Familiäre Erkrankungen der Osteogenese. *Arch. argent. Pediatr. (span.)* **8**, 711—740 (1937). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **34**, 250.
- CLANAHAN, M.: Osteogenesis imperfecta tarda. *Zbl. Kinderheilk.* **1920**.
- CLEMINSON, F. J.: Otosclerosis associated with blue sclerotics and osteogenesis imperfecta. *J. Laryng. a. Otol.* **42**, Nr 3, 168—173.
- COKAYNE: Hereditäre blaue Skleren und Knochenbrüchigkeit. *Ophthalmoskope* **1914**, 271.
- Ein Fall von Osteopsathyrosis und blauen Skleren. *Proc. roy. Soc. Med.* **19**, Nr 8, Sect. Study of Dis. in Childr. **26 III**, 51 (1926).

- COLDEN: Blaue Skleren mit eigenartigem ophthalmoskopischen Befund. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **64**, 360 (1925).
- COLLONA, A.: Comportamento del P. in organico e del P. totale acidosolubile sotto l'influenza dei raggi ultravioletti nel siero irradiato fuori dell'organismo. *Riv. Clin. pediatr.* **30**, 71 (1932). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **26**, 605 (1932).
- COLONNA, PAUL C.: Osteogenesis imperfecta. Report of nine cases. *Amer. J. Surg., N. s.* **15**, 336—340, 344 (1932).
- CONSTARIS, C. M.: Blue sclera brittle bones. *Lancet* **1929**, Nov. 15, 507—512.
- CORRERA, TOMMASO: Il quadro clinico-radiologico della osteopsatirosi. *Radiol. med.* **19**, 1213—1233 (1932). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **27**, 642 (1933).
- CORTES, DE: Klinischer und histologischer Beitrag zur LOBSTEINschen Osteopsathyrosis. *Z. orthop. Chir.* **29**, 402 (1911).
- CROCCO: Comm. de hosp. ophthalm., Vol. II, p. 38. Buenos Aires 1920. Ref. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **1920 I**, 574.
- CRONENTHAL, R.: Über die Osteopsathyrosis hereditaria. Diss. Berlin 1932. — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 228—237 (1933).
- CROOKS, JAMES: Two unusual examples of osteogenesis imperfecta. *Brit. med. J.* **1932**, 705. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **27**, 18 (1933).
- CZERNY, A.: Die Ernährung der deutschen Kinder während des Weltkrieges. *Zbl. Kinderheilk.* **1921**.
- Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, Bd. II, S. 79—81. 1928.
- u. KELLER: Ernährung des Säuglings, Bd. II, S. 79. 1925.
- D'ALFONSO, NAPOLEONE, MARIA: Contributio clinico allo studio dell'osteopsatirosi. *Pediatr. Riv.* **40**, 947—954 (1932). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **27**, 382 (1933).
- DANELIUS, G.: Osteogenesis imperfecta intrauterin diagnostiziert. *Arch. Gynäk.* **1933**, 152—167.
- DANZER, M.: Osteogenesis imperfecta. *Wien. med. Wschr.* **1928 I**, 30.
- DAVIS, G. O.: Osteosclerosis fragilis generalisata. *Arch. Surg.* **5**, 449—463 (Nov. 1922).
- DERBRUNNER: Form und Funktion im Knochengewebe. *Med. Welt.* **10**, Nr 11 (1936).
- DIETERLE: Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen, sowie die differential-diagnostisch in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums. *Virchows Arch.* **184**, 56—123 (1906).
- Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Formen von Entwicklungsstörungen. *Jb. Kinderheilk.* **64**, 465 u. 576.
- DIETRICH, A.: Vergleichende Untersuchungen über Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta. *Festschr. z. Feier d. 10jährigen Bestehens d. Akad. f. prakt. Med. Köln*, 1915, S. 122—149.
- Das Knochengewebe. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und pathologischen Anatomie, S. 205—216. 1929.
- Angeborene Osteogenesis imperfecta mit Besserung durch Vigantol? *Virchows Arch.* **275**, 397—407. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **24**, 388.
- DIGHTON: Four generat. of blues sclerotics. *Ophthalmoskope*, April 1912.
- DILLENBURGER: Diss. Bonn 1908.
- DOERING, H.: Beitrag zur Lehre der idiopathischen Osteopsathyrosis. *Dtsch. Z. Chir.* **77**, 284—301 (1905).
- DREESMANN: Über chronische Polyarthrits im Kindesalter. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **18**, 829 (1908).
- DREYFUS, JULES R.: Un cas de fragilité congénitale des os guérie. *Arch. Méd. Enf.* **38**, 614—617 (1935). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **31**, 452 (1936).
- SÉE, G.: Un cas de dysplasie périostale. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **33**, 679—688 (1935). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **32**, 257 (1937).
- DREYFUSS, W.: Fall von Osteogenesis imperfecta tarda. *Wien. med. Wschr.* **1925 II**, 2871. — *Mitt. Ges. inn. Med. Wien* **24**, 194—196.
- DUKEN, J.: Beitrag zur Kenntnis der malacischen Erkrankungen des kindlichen Skelettsystems. I. *Mitt. Spätrachitis und Osteodystrophia fibrosa. Z. Kinderheilk.* **46**, 114—136. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 422.
- DUNKER u. KAHLER: Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Bd. 6, S. 469f. 1926.

- DUNLAP and MOORE: Osteoporosis secondary to hyperthyroidism. *Med. Clin. N. Amer.* **12**, 1511—1579 (Mai 1929).
- ECKMANN: Descriptio et casus aliquot Osteomalaciae sistens. Diss. Uppsala 1788.
- EDDOWES: Dark sclerotics and fragilitas ossium. *Brit. med. J.* **2**, 222 (1900).
- EIKEN: Über Osteogenesis imperfecta und ihre Beziehungen zur Osteomalacie. *Beitr. path. Anat.* **65**, 285—314 (1919).
- EISELSBERG: Über Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. *Arch. klin. Chir.* **49**, 207 (1895).
- Krankheiten der Schilddrüse. *Deutsche Chirurgie*, Lief. 38. 1901.
- ELLIS, R. W. B.: Four cases of fragilitas ossium and blue sclerotics. *Proc. roy. Soc. Med.* **24**, 1054—1057. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 22 (1931).
- ENDERLEN: Zur Kenntnis der Osteopsathyrosis. *Virchows Arch.* **131**, 223f. (1893).
- ENGEL: Osteopsathyrose und Kalkstoffwechsel. *Verh. dtsh. orthop. Ges.* **20**, 421 (1925).
- ENGLUND, F.: Grave osteoporosis of bone. *Hygiea (Stockh.)* **90**, 524—553 (15. Juli 1928).
- EPFENSTEIN: Untersuchungen über die Dehnungsfestigkeit der elastischen Elemente des menschlichen Augapfels. *Graefes Arch.* **102**, 229 (1920).
- ERDHEIM: Beitrag zur Kenntnis der branchiogenen Organe des Menschen. *Wien. klin. Wschr.* **1901**.
- Über Schilddrüsenaplasie. *Beitr. path. Anat.* **35** (1904).
- D'ESPINE: Un cas d'osteopsathyrosis. *Rev. méd. Suisse rom.* **9**, 527 (1915).
- ESSER: Osteogenesis imperfecta. *Münch. med. Wschr.* **1904 I**, 1028.
- ESTELA, R.: Osteogenesis imperfecta. *Med. Niñ.* **26**, 172—181. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **19**, 703 (1926).
- EVANS, E. LANCING: Case of osteogenesis imperfecta. *Proc. roy. Soc. Med.* **18**, Nr 8, Sect. of Orthop. **3 II**, 29 (1925).
- EWALD, P.: Über Osteopsathyrosis idiopathica. *Z. orthop. Chir.* **33**, H. 31, 634 (1913).
- Keimfehler oder abnorme Druckentwicklung? (Zugleich Erwiderung auf WOLLENBERGERS Abhandlung „Über die Kombination der angeborenen Hüftgelenksverrenkung mit anderen angeborenen Deformitäten.“) *Z. orthop. Chir.* **15**, H. 29.
- FABERI: Sulla patogenesi dell'osteogenesi imperfetta. *Clin. ostetr.* **34**, 1—9 (1932). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 575 (1926).
- FAHR: Über Osteogenesis imperfecta. *Virchows Arch.* **261**, 732—750 (1926). *Ref. Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 2089.
- FAIRBANK, H. A. T.: Some remarks on osteogenesis imperfecta. *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 1263—1270 (1930). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **24**, 703.
- FANTON, EDOARDO: Considerazioni cliniche sopra un caso di osteopsatirosi idiopatica. *Pediatr. prat.* **5**, 331—344. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **23**, 160.
- FEEB: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena: Gustav Fischer 1928.
- FERRI: Un caso di fragilità congenita delle ossa. *Pediatria* **33**, 1 (1925). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **18**, 445 (1925).
- FEYERABEND: Diss. Königsberg 1890.
- FILZI, ALDO: Su di un caso di osteogenesi imperfetta. *Pediatr. prat.* **10**, 338—347 (1933). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **29**, 287 (1934).
- FISCHER: Die histologischen Veränderungen der Osteogenesis imperfecta mit besonderer Berücksichtigung der Gehörgane. *Z. Ohrenheilk.* **81** (1921).
- FLEMMING: *Edinburgh med. J.* **8**, 24 (1863).
- FOCK: *Dtsch. Klin.*, **1855**, 314.
- FOCKEN: Vorstellen eines Falles von Osteogenesis imperfecta. *Ärztl. Ver. Danzig, Sitzg.* 27. Nov. 1924. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1925 I**, 73.
- FOWLER: Note on a case of osteogenesis imperfecta. *Edinburgh med. J.*, Jan. **1906**. *Ref. Zbl. Chir.* **1906**, Nr 21.
- FRÄNKEL: *Z. Röntgenkde u. Radiumforsch.* **15**, 179 (1913).
- FRAMM: Fall von Osteogenesis imperfecta. *Sitzgsber. Hamburg. ärztl. Ver.*, 20. Okt. **1925**. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1925**, 1988.
- FRANCESCHETTI: SCHIECK-BRUCKNERS Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 1. 1930.
- FRANGENHEIM: Die angeborenen Systemerkrankungen des Skeletts. *Erg. Chir.* **4**, H. 3, 90, 146—150 (1912).
- FRANK, E.: Lipodystrophia progressiva und Osteopsathyrosis infantilis. *Z. Kinderheilk.* **36**, H. 4/5, 229—233 (1923).

- FRANKE: Über Osteogenesis imperfecta. Z. orthop. Chir. **41**, H. 1/2, 158—179 (1921).
Ref. Münch. med. Wschr. **1921 II**, 1093.
- Über blaue Sklera und ihren Zusammenhang mit Knochenbrüchigkeit und Otosklerose.
Klin. Mbl. Augenheilk. **73**, 119—126 (1924). Ref. Klin. Wschr. **1925 I**, 225.
- FRASER: Fragilitas ossium tarda. Brit. J. Surg. **22**, 231—240. Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**,
271 (1935).
- FREYTAG, G. TH.: Über blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. Klin. Mbl. Augenheilk.
66, 507—512 (1921).
- Über den Augendruck bei Störungen der inneren Sekretion. Klin. Mbl. Augenheilk.
72, 515 (1924).
- FRIEDBERG, K.: Zur Kenntnis des vererbaren Syndroms: Abnorme Knochenbrüchigkeit,
blaue Skleren und Schwerhörigkeit. Klin. Wschr. **1931 I**, 830.
- FRIEDMAN, R.: Seltener Fall der Osteogenesis imperfecta bei einem Kind von 3 Monaten.
Ž. Izuč. rann. det. Vožr. (russ.) **10**, 676—678, deutsche Zusammenfassung S. 723.
- FRIEDMANN and F. N. COLE: Idiopathic osteopsathyrosis (fragilitas ossium) with report
of a case. Arch. of Pediatr. **4**, 766—774 (Dez. 1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 710.
- FROSCH: Beiträge zur idiopathischen Osteopsathyrose. Verh. dtsh. orthop. Ges. **23**, 246
(1928).
- FUCHS, F.: Ein Beitrag zur Lehre der Osteogenesis imperfecta. Diss. Straßburg 1912. —
Virchows Arch. **207**, 75—82 (1912).
- FUSS, H.: Die erbliche Osteopsathyrose. Dtsch. Z. Chir. **245**, 279—293 (1935).
— Über abnorme Knochenbrüchigkeit. Arch. klin. Chir. **182**, 425—442 (1935).
- GABRIEL, S.: Z. physiol. Chem. **18**, 281 (1894).
- GEIPERT, G.: Beitrag zur Erbllichkeit der sog. Osteopsathyrosis. Z. Konstit. lehre **19**, 671—706.
- GELDERN, EGMOND: Beitrag zur Kasuistik der sog. fötalen Rachitis. Diss. Zürich 1897.
- GEVAERT: Un cas de fragilité des os (osteopsath.). J. Chir. Ann. Soc. belge Chir. **1901**,
No 10. Ref. Mschr. Unfallheilk. **1902**, Nr 5, 144.
- GIBSON, H.: Osteogenesis imperfecta affecting two generations. Edinburgh med. J. **30**,
Nr 6, 237—245. Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 210.
- GIORGI, E.: Osteopsathyrosi e ghiandole endocrine. Clin. pediatr. **3**, 117—135 (1921). Ref.
Zbl. Kinderheilk. **11**, 275 (1921).
- GLANZMANN, E.: Osteogenesis imperfecta und Osteopsathyrosis. Schweiz. med. Wschr.
1936 II, 1122—1126.
- GLEICH, M.: Osteogenesis imperfecta tarda. N. Y. State J. Med. **30**, 850—852 (15. Juli 1930).
Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 703.
- GLOYE: Ein Fall von multipler Knochenbrüchigkeit. Diss. Kiel 1904.
- GLOVER: Osteopsathyrosis. Arch. Surg. **5**, 464—484 (Nov. 1922). Ref. Zbl. Kinderheilk.
14 (1923) u. Z. org. Chir. **20**.
- GÖTZ, W.: Über Osteogenesis imperfecta. Zbl. Gynäk. **1926**, Nr 25, 1645—1648.
- GORDON, CHARLES: Osteogenesis imperfecta congenita. Amer. J. Obstetr. **16**, 214—218 u.
293—294 (1928).
- GORTER, E.: Sur le traitement de la fragilité des os par des préparations de glande thymique.
Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 309; publicati d. Riv. Clin. pediatr. **1929**, 217—226.
- GOSSMANN: PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN'S Handbuch für Kinderheilkunde, Bd. 9.
- GRAEFE: Zwei fötal-rachitische Becken. Arch. Gynäk. **8** (1875).
- GRAEKA: Röntgendiagnostik des Kindesalters, 1927.
- GRÄVINGHOFF: Fall von Osteogenesis imperfecta. Münch. med. Wschr. **1921 II**, 1668.
- GRAHAM: Brittle bones. Boston. med. J. **1884**, 467.
- GREENISH: A case of hereditary tendency to fragilitas ossium. Brit. med. J. **1**, 966 (1880).
- GREIF, A.: Entstehung angeborener Knochenbrüchigkeit. Mbl. Geburtsh. **64**, 59 (1923).
Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 439 (1924).
- GREPPI, LUIGI: Contributo allo studio clinico della Osteogenesi imperfetta. Clin. ed Igiene
infant. **6**, 485—502. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 247 (1932).
- GRIFFITH: Idiopathic. Osteopsathyrosis in infancy an child hood. Amer. J. med. Sci.,
N. s. **113**, 426 (1897).
- GROENDIJK, M. H. J.: Den Helder, Holland: Een klinisch geval van Osteogenesis imperfecta.
Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1912 II**, Nr 5.
- GROENOUW: GRAEFE-SÄEMISCH' Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Abt. I.

- GRUBER: Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta derselben Frucht, S. 135—139. Göttingen: Vanderhoek & Ruprecht. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl., Fachgr. 6, N. F. 2, 8. Ref. Zbl. Kinderheilk. 32, 344 (1937).
- GURLT: Über Knochenbrüchigkeit und über Frakturen durch bloße Muskelaktion. Dtsch. Klin. 1857, Nr 25.
- Handbuch der Lehre von den Knochenbrüchen. Berlin 1862.
- GUTZEIT: Über blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. Mbl. Augenheilk. 68, 771 (1922).
- GYLLENSWÄRD: Osteogenesis imperfecta und blaue Skleren. Acta paediatr. (Stockh.) 13, 111—143 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. 27, 200 (1933).
- GYORGY, P.: Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischen Phosphor im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. 99, 1 (1922).
- HAESSNER: Osteogenesis imperfecta. Rostocker Ärztever., 9. März 1912. Münch. med. Wschr. 1912 I.
- Beiträge zur Lehre fötaler Knochenkrankheiten, S. 12—49. Bd. 1: MEYER-SCHWALBES Studien zur Pathologie der Entwicklung. Jena 1914.
- HAGENBACH: Osteogenesis imperfecta tarda und Hypophysentumor am gleichen Individuum. Frankf. Z. Path. 6, 398—460 (1911).
- HALBERTSMA, T. J. en W. MOL: Über familiäre Osteopsathyrosis idiopath. (Osteogenesis imperfecta tarda). Mschr. Kindergeneesk. 4, 433—447 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. 31, 137 (1936).
- HAMILTON: Lehrbuch der Knochenbrüche und Verrenkungen, 1827.
- HAMMERSCHLAG: Zur Ätiologie der Otosklerose. Wien. med. Wschr. 1908 I.
- HANSEN, ARILD E.: Influence of visterol and parathyroid extract on mineral metabolism in osteogenesis imperfecta. Amer. J. Dis. Childr. 50, 132—157 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. 31, 137 (1936).
- HANSSON, HANS EDV.: Om Osteopsathyrosis idiopathica (Osteogenesis imperfecta tarda). Hygiea (Stockh.) 1922 (cir. Sekt. S. förhdl. 1920—1922), 502. Ref. Zbl. Chir. 1922, Nr 15, 316 u. Norsk. Mag. Laegerridensk. 82 (1921).
- HARBERS, H. R.: Berl. klin. Wschr. 1921 I, 185.
- HARBITZ: Über Osteogenesis imperfecta. Beitr. path. Anat. 30, H. 3, 605 (1901).
- HARMANN: Pedreege of 5 generations of blues sclerotics. Ophthalmoskope 1910, 559.
- HARNASCH, HANS: Über Osteogenesis imperfecta congenita und Osteopsathyrosis. Diss. Berlin 1934.
- HARNETT, W. L.: Two cases of osteogenesis imperfecta with blue sclerotics in natives of India. Brit. J. Surg. 22, 269—273 (1934). Ref. Zbl. Kinderheilk. 30, 211 (1935).
- HARPØTH, HARALD: Nogle Tilfaelde af Osteopsathyrosis idiopath. Ugeskr. Laeg. (dän.) 92, 356 (1930).
- HART: Über die anatomischen Grundlagen der Osteopsathyrosis idiopathica, insbesondere die Osteogenesis imperfecta. Beitr. path. Anat. 59, 207—274 (1914).
- HARTMANN, JOH.: Über Osteopsathyrosis. Med. Ges. Leipzig, 21. Febr. 1911. Münch. med. Wschr. 1911 I.
- Zur Frage der Osteopsathyrosis idiopathica. Dtsch. Z. Chir. 111, 383 (1911).
- HASS: Zur Kenntnis der Osteopsathyrosis idiopathica. Med. Klin. 1919 I, 112. — Münch. med. Wschr. 1919 I, 635.
- HASZMANN u. VERDINO: Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta. Jb. Kinderheilk. 140, 1—30 (1933).
- HAUBACH: Über anormale und normale Dentinbildung bei Osteogenesis imperfecta. Vjschr. Zahnheilk. 45, 268—271.
- Über das Verhalten und die Ausbildung der Zähne bei Osteogenesis imperfecta. Diss. Marburg 1921 (1922).
- HAWARD: Clin. Soc. Lond. 1902, p. 38.
- HAY: Zbl. Augenheilk. 37, 279 (1913).
- HECKER: Über einen Fall von sog. Rachitis congenita oder Osteogenesis imperfecta bei einem neugeborenen Kind. Klinik der Geburtskunde, Bd. II, S. 84. 1864.
- HELMER, R.: Demonstration eines Falles von Osteopsathyrosis. Wien. klin. Wschr. 1922 I, 308.
- HEIN, B. J.: Osteogenesis imperfecta with multiples fractures at birth investigation with special reference to heredity and blue sclera, case report. J. Bone Surg. 10, 243—247 (April 1928). Ref. Zbl. Kinderheilk. 22, 211.

- HEISE, AGNETE: Differentialdiagnose mellem osteopsathyrosis idiopathica og infantil Scorbut, samtet Tilfaelde af osteogenesis imperfecta congenita. Ugeskr. Laeg. (dän.) **90**, 658 (1928).
- HELMS, TAGE: To Tilfaelde af blaa Sclera og tilbøyelighed til Knoglebrud. Med. Selsk. Pym. Forh. **29**, 39 (1928).
- HELWIG: Diss. Gießen 1902.
- HENNESSY: Osteogenesis imperfecta. Amer. J. Obstetr. **25**, 590—593 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 175 (1934).
- HERMANN, W.: Blaue Sklera, Brüchigkeit der Knochen. Arch. of Ophthalm. **44**, 448. Ref. Klin. Mbl. Augeneheilk. **1916 I**, 121.
- HERR, M. W.: Un cas typique d'ostéogénèse imparfaite chez un foetus de sept mois. Gynéc. **36**, 632—640 (1937). Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 380 (1928).
- HESS, A. F. and MATZNER: The inorganic Phosphor and Calcium in maternal and foetal blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 75 (1922). Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 225 (1924).
- HIESTER: Boston med. J. **41** (1849).
- HILDEBRANDT: Über Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. **158**, H. 3, 426—444 (1899).
- HILLS, R. G. and S. McLANAHAN: Brittle bones an blue scleras in five generations. Arch. int. Med. **59**, 41—55 (1937). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 433 (1937).
- HIRSCH, J. S.: Is generalized osteitis fibrosa congenital? Amer. J. Surg. **3**, 167—175 (Aug. 1927).
- HOAG, LYNE A., H. RIVKIN and C. F. WEIGELE: Effect of potent parathyroid extract on calcium balance in infants. Amer. J. Dis. Childr. **33**, Nr 6, 910—925.
- HOCHSINGER: Über Osteopsathyrosis foetalis. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Köln **2**, 337 (1908). — Wien. klin. Wschr. **1908 II**, 1617. — Wien. med. Wschr. **1909 II**, 745.
- HOEVE, VAN DER: Familiäre blaue Skleren, Schwerhörigkeit und abnorme Knochenbrüchigkeit. Nederl. ophthalm. Ges. Utrecht, Dez. 1916. Ref. Klin. Mbl. Augeneheilk. **1917**, 305. — u. A. DE KLEYN: Blaue Skleren, abnorme Brüchigkeit des Knochensystems und Schwerhörigkeit. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1917 I**, 1003. Ref. Klin. Mbl. Augeneheilk. **58**, 617 (1917). — Blaue Sklera, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit. Graefes Arch. **95**, 81 (1918).
- HOF, WALTER: Über Osteogenesis imperfecta. Frankf. Z. Path. **41**, 306—316 (1931). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 794.
- HOFFA, THEODOR: Beitrag zur Osteogenesis imperfecta. Jb. Kinderheilk., III. F. **51**, 101 bis 104. Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 29.
- HOFFMANN, J.: As infantilis osteopsathyrosis radiologiai elváltozasai. (Radiologische Veränderungen der infantilen Osteopsathyrose.) Gyógyászat (ung.) **1921**, Nr 18, 210—213. Ref. Zbl. ges. Chir. **13**, 552 (1921).
- HOFFMANN, W.: Über Blaufärbung der Sklera und abnorme Knochenbrüchigkeit. Arch. klin. Chir. **107**, H. 2, 279—285 (1915). — Nachtrag zu der Arbeit über Blaufärbung der Sklera und abnorme Knochenbrüchigkeit. Arch. klin. Chir. **107**, H. 3, 531 (1915).
- HOFMEISTER: Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Bruns' Beitr. **11**, 441 (1894).
- HOHLFELD: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. Med. Ges. Leipzig, 5. Dez. 1905. Münch. med. Wschr. **1906 I**, 303. Ref. Jb. Kinderheilk. **61**, 922.
- HOLCOMB, D. Y.: A fragile-boned family, hereditary fragilitas ossium. J. Hered. **22**, 105—115 (1931). Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 150.
- HOLLER: Zur Frage des Kalkstoffwechsels bei Fällen von Osteopsathyrosis idiopathica. Verh. dtsh. orthop. Ges. **20**, 273 (1925). — Zbl. Chir. **52**, 2541 (1925). — Z. orthop. Chir. **47**, Beil.-H., 273—276 (1926). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 194 (1927). Ref. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 1762.
- HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER: Physiologisch und pathologisch-chemische Analyse, S. 826. Berlin: Julius Springer 1924.
- HOWELL: Atlanta med. a. surg. J. **25**, 82 (1884). Ref. bei GRIFFITH.
- B. WHITCHURCH and W. L. KINNEAR: Case of fragilitas ossium with blue sclerotics. Proc. roy. Soc. Med. **17**, Nr 6, Sect. Study of Dis. in Childr., 21, 22.
- HUMBERT, ALBERT: Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf das kompakte Knochengewebe der Femur- und Tibiadiaphyse des Kaninchens. Naturwiss. Diss. Halle, 4. April 1935.

- HUNTER, D.: Osteogenesis imperfecta case. *Lancet*, Jan. 1927 I, 9—12. Ref. Zbl. Kinderheilk. 1927.
- HUSLER: PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 602. 1932.
- IBRAHIM: Osteopsathyrosis. *Münch. med. Wschr.* 1923 II, 1138.
- INGLIS, J.: A case of Osteogenesis imperfecta infantilis. *J. amer. med. Assoc.* 95, 1262, 1263 (25. Okt. 1930).
- ISELIN: Tetanie jugendlicher Ratten nach Parathyreidektomie. *Dtsch. Z. Chir.* 93, 397 (1908).
- JACBOVICI, I. și G. POVOVICIN: Beitrag zum Studium der Osteogenesis imperfecta. *Rev. Științ. med. (rum.)* 16, 6—20.
- JACOBSON, AAGE TH. B. et M. PALSBERG: Sur la teneur du sang en chlorures chez les individus normaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* 84, 640—642 (1921). Ref. Zbl. Kinderheilk. 11, 347 (1921).
- JACQUINELLE: *J. Méd., Chir., Pharm. etc.* 77, 267 (1788). Ref. bei GURLT.
- JÄGERMANN, MAX MEIER: Über Osteopsathyrose und ihre Pathogenese. *Diss. Freiburg*, 2. Juli 1931. Ref. Zbl. Kinderheilk. 26, 319.
- JAKSCH, v. u. ROTKY: *Fortschr. Röntgenstr.* 15, 359.
- JANKER: Röntgenaufnahmen des Menschen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934.
- JANSEN, MURK: Wachstumsschwäche mit Berücksichtigung der Osteogenesis imperfecta. *Zbl. Kinderheilk.* 20, 252 (1927).
- Runzelung und Zusammenrollung der Fruchtachse bei angeborenen Mißbildungen. *Verh. dtsh. orthop. Ges.* 40, 58. Ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 657.
- JECKELN: Über systemgebundene mesenchymale Erschöpfungen. *Virchows Arch.* 280, 351—373 (1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 509.
- JOACHIMSTHAL: Heilungsvorgänge bei Osteogenesis imperfecta. *Ver. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin*, 13. Mai 1912. *Münch. med. Wschr.* 1912 I.
- Über Osteogenesis imperfecta. *Berl. klin. Wschr.* 1912 I, 768.
- JOHANNESSEN, ARNE og EIKEN: Osteogenesis imperfecta congenita og dens Forhold til den genuine Osteomalaci. *Hospitid. (dän.)* 62, 193 (1919).
- JOHANSSON, SVEN: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta mit verbreiteten Gefäßverkal-kungen. *Acta radiol. (Stockh.)* 1, 17 (1921/22). Ref. Zbl. Kinderheilk. 1921.
- KAHLE, H.: Beziehungen der Osteopsathyrosis zu den innersekretorischen Drüsen. *Diss. Breslau* 1922.
- KAMBERG, D. J. en SIEGENBECK VAN HEUKOLOM: Fall von Osteogenesis imperfecta. (Een geval van Osteogenesis imperfecta.) *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1911 II, 1910.
- KAPLAN, LEMELLETIER et DROGUET: Un cas de dysplasie periostale avec hypercalcémie et hypercalciurie, Amélioration par les rayons ultraviolets. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* 33, 548—556 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. 32, 62. — *Arch. Méd. Enf.* 39, 162—168 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. 32, 257.
- KARDAMATIS: Anatomische Befunde bei Osteogenesis imperfecta. *Virchows Arch.* 16 (1913).
- KAUFMANN: Untersuchungen über die sog. fötale Rachitis. *Monographie Berlin* 1892.
- KAUFMANN, E.: *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, S. 918f. 1922.
- KELLIPS, G. M., I. M. DE YOUNG: The distribution of phosphoric acid in the blood of normal infants. *J. of biol. Chem.* 47, 53—58. Ref. Zbl. Kinderheilk. 11, 444 (1921).
- KENESI, ANDRÉ-JULES: Contribution à l'étude de l'ostéopsathyrose, la maladie de LOBSTEIN. *Diss. Paris* 1930.
- KEY, J. ALBERT: Brittle bones and blue sclera. Hereditary hypoplasia of the mesenchym. *Arch. Surg.* 13, 523—567. Ref. Zbl. Kinderheilk. 20, 451.
- KIENBÖCK: Ein Fall von Fragilitas ossium universalis. *Fortschr. Röntgenstr.* 15, H. 3, 143 (1910).
- Ein Fall von Osteopsathyrosis idiopathica beim Kinde. *K.k. Ges. Ärzte Wien*, 5. Mai 1911. *Münch. med. Wschr.* 1911 I.
- Über infantile Osteopsathyrosis. *Fortschr. Röntgenstr.* 23, H. 2, 122 (1915).
- u. WILLNER: Über einen Fall von Osteopsathyrosis idiopathica. *Wien. klin. Wschr.* 1911 I, 690.
- KLAFTEN, E.: Osteogenesis imperfecta. *Z. Geburtsh.* 93, 167—173 (1928).
- KLEBS: Die allgemeine Pathologie oder die Lehre von den Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprozesse, Teil II: Allgemeine Pathologie und Morphologie, Kapitel 8: Atrophie, S. 340—342. 1889.
- KLEIN: Neuere Arbeiten über die sog. fötale Rachitis. *Zus. Ref. Zbl. Path.* 12 (1901).

- KLEINBERG, SAMUEL: Osteogenesis imperfecta, A report of two cases. *J. Bone Surg.* **16**, 953—958 (1934). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **30**, 211 (1935).
- KLEINSCHMIDT: Künstliche Höhensonne bei Osteopsathyrosis. *Sitzgsber. Hamburg. ärztl. Ver.*, Sitzg 6. Dez. 1921. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1921 II**, 1667. *Ref. Med. Klin.* **1922 I**, 550.
- KLERCKER, AF: Zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Osteogenesis imperfecta. *M Schr. Kinderheilk.* **25**, 338—366 (1923). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **15**, 114 (1924).
- KLINKE, K.: Mineralstoffanalyse des Blutes von zwei Hämophilen. *Jb. Kinderheilk.* **107**, 239—241 (1924).
- KLOSE, E.: Zur Kenntnis der Osteopsathyrosis idiopathica. *M Schr. Kinderheilk.* **12**, 347—385 (1914).
- KNAGGS: Osteogenesis imperfecta. *Brit. J. Surg.* **11**, 737—759 (April 1924). *Ref. Zbl. ges. Chir.* **28** (1924). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **17**, 187.
- KOCH, ELEONORE: Über Osteogenesis imperfecta. *Diss. Heidelberg*, 21. Dez. 1932 (6443).
- KOCH, JOSEF: Über familiäre Osteogenesis imperfecta. *Diss. Bonn* 1924 (1925).
- KÖNIGSFEST: Krankheitsbild der Osteopsathyrosis kombiniert mit blauen Skleren und Schwerhörigkeit. *Brunns' Beitr.* **150**, 135—160 (1930).
- KÖRNER: Lehrbuch der Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten. München u. Wiesbaden 1920.
- KOMPANEJETS, S.: *M Schr. Ohrenheilk.* **64**, 193 (1930).
- KOPITS, IMRE: Ein interessanter Fall von Osteogenesis imperfecta tarda. *Arch. orthop. Chir.* **28**, H. 3, 446.
- KORTEWEG, R.: Osteogenesis imperfecta. *Zbl. Kinderheilk.* **1920**.
- KRANE: Kalium und Calcium im mütterlichen und kindlichen Serum sowie im Gesamtblut von Mutter und Kind. *Z. Geburtsh.* **97**, 22 (1930). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **24**, 472 (1930).
- KRATZZEISEN, E.: Beitrag zur Frage der Osteogenesis imperfecta. *Virchows Arch.* **247**, 580—588 (1924).
- KRAUS, E. J.: Osteogenesis imperfecta und endokrines System. *Virchows Arch.* **274**, 37—49.
- KREWINKEL: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. *Diss. Bonn* 1920. *Ref. Zbl. Chir.* **1921**, Nr 37, 1371.
- KROPP: Blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. *Z. Augenheilk.* **59**, 323 (1926).
- KÜMMEL, R.: Beziehungen der blauen Sklera zur Knochenbrüchigkeit. *Sitzgsber. Hamburg. ärztl. Ver.*, Sitzg 7. Nov. **1922**.
- KÜTTNER, H.: Osteogenesis imperfecta. *Brunns' Beitr.* **139**, 217 (1927). — *Münch. med. Wschr.* **1927**.
- KUSNEZOFF: Über Osteogenesis imperfecta. *Diss. München*, Juni 1914. — *Frankf. Z. Path.* **16**, 97—119 (1915).
- LANG, LUDW.: Idiopathische Osteopsathyrose. *Münch. med. Wschr.* **1900 I**, 862.
- LANGWEAD, F.: Osteogenesis imperfecta. *Zbl. Kinderheilk.* **1921**.
- LAWSON, ROBERT S.: Osteogenesis imperfecta. *Proc. roy. Soc. Med.* **21**, 1851.
- LEHNERDT: Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. *Jb. Kinderheilk.* **72**, 395, 610 (1910).
- LEICHER: *Z. Hals- usw. Heilk.* **3** (1922).
- LEMAIRE, H.: Un cas de fractures multiples. *Zbl. Kinderheilk.* **1925**.
- LENNAN: De l'osteopsathyrosis. *Thèse de Genève* **1914/15**.
- LEREBOULLET, P.: Les fractures spontanées des nourrissons. *Gaz. Hôp.* **1931 I**, 807—809. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25**, 703.
- LESNÉ u. LANGLE: Osteopsathyrosis. *Arch. Méd. Enf.* **23** (1920). *Ref. Zbl. ges. Chir.* **13**, 213 (1921). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **11**, 132 (1921).
- — HETIREL et DREYFUS-SÉE: Maladie de LOBSTEIN chez un nourrisson. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **27**, 377—382. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **23**, 759.
- LEVANDER: Fall von Knochenbrüchigkeit mit blauen Skleren. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **63**, 301 (1929).
- LEWY, J.: Osteopsathyrosis idiopathica. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, 1875.
- LIEB, H. u. G. H. KRAINICK: *Mikrochem.* **9**, 367 (1931).
- LINCK: Ein Fall von zahlreichen intrauterinen Knochenbrüchen. *Arch. Gynäk.* **30**, 264—276 (1887).
- LINDEMANN: Über Osteogenesis imperfecta. *Diss. Berlin* 1903.
- LIPSCHÜTZ, A.: Über idiopathische Osteopsathyrose. *Berl. klin. Wschr.* **1908 I**, 866.
- LOBENHOFFER: Osteogenesis imperfecta tarda. *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 437.

- LOBSTEIN: *Traité d'Anat. path.* Tome 2. Paris 1833.
- LOEFFLER: Osteogenesis imperfecta tarda. *Münch. med. Wschr.* 1924 II, 1183. — Ver. Ärzte Halle, Sitzung 23. Juli 1924.
- LÖHLEIN: Fortschritte auf dem Gebiete der Erkrankungen des Auges im Kindesalter. *Zbl. Kinderheilk.* 22, 742 (1929).
- LÖWY, E.: Osteogenesis imperfecta mit subperiostalen Hämatomen. *Mitt. Ges. inn. Med. Wien* 1920, 307.
- LOHUIZEN, C. H. J.: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta tarda. *M Schr. Kindergeneesk.* 2, 139—151 (1933). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 27, 757 (1933).
- LOLLI, LEONIDA: Su di un caso di osteopsatirosi congenita. *Pediatr. prat.* 5, 293—300 (1928).
- LOMMEL, F.: MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, S. 364. 1926.
- LOOFT: *Med. Rev. Bergen* 1911.
- LOOSER: Über Osteogenesis imperfecta tarda. *Verh. dtsch. path. Ges.* 9 (1905).
- Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda (sog. idiopathische Osteopsathyrosis). *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 15, 161—207 (1906).
- Über Knochenveränderungen bei chronischen Fisteln der großen Verdauungsdrüsen. *Verh. dtsch. path. Ges.* 1907.
- Über Spätrachitis und die Beziehungen über Rachitis und Osteomalacie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 18, 678 (1908).
- LOVEST: Über Osteogenesis imperfecta. 74. Jverslg Brit. med. Assoc. Moronti, 21.—25. Aug. 1906.
- and NICHOLS: Osteogenesis imperfecta with report of a case, with autopsy and histological examination. *Brit. med. J.*, 13. Okt. 1906.
- MACCIOTTA, G.: Considerazioni su un caso di fragilità ossea congenita. *Studi sassar.* 6, 397—415. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 23, 160.
- MAIER: Untersuchungen über die Otosklerose. *Ref. Zbl. Ohrenheilk.* 19.
- MAIER, RUB.: Die röntgenologischen Grundlagen der idiopathischen Osteopsathyrosis. *Z. orthop. Chir.* 27, H. 7, 145 (1910). — *Verh. dtsch. orthop. Ges.* 9 (1910).
- MALLARDI, MARIO: Un caso di osteopsatirosi. *Pediatria* 30, No 2, 75—80 (1922). *Ref. Zbl. ges. Chir.* 18, 242 (1922).
- MARTIUS: *Konstitution und Vererbung.* Berlin 1914.
- MARTIUS, LUDW.: Über blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. *Diss. Rostock* 1929.
- MATTI: Mitteilungen über die Wirkung experimenteller Ausschaltungen der Thymusdrüse. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 24.
- MATSUOKA: Ein Beitrag zur Lehre der idiopathischen Osteopsathyrosis. *Dtsch. Zbl. Chir.* 98, 407 (1909).
- MATTHES, G.: Osteopsathyrosis. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* 1936, 1068.
- MAYERHOFER: Osteopsathyrosis foetalis bei einem Neugeborenen. *Ges. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien*, 8. Mai 1913. *Münch. med. Wschr.* 1913 I. — *Dtsch. med. Wschr.* 1913 II, 2485. — *Mitt. Ges. inn. Med. Wien* 12, 100 (1913). — *Erg. inn. Med.* 12, 575 (1913).
- MEBES: *Die Knochenbrüche.* Leipzig 1845.
- MECKEL: *Anatomisch-physiologische Beobachtungen und Untersuchungen*, 1892.
- MEISSNER, R.: Über Beziehungen der Osteopsathyrosis idiopathica zum endokrinen System nebst Bemerkungen über subcutane Adrenalininjektionen zur Prüfung des vegetativen Systems bei psychisch nicht erregten Patienten. *Med. Klin.* 1922 II. *Ref. Münch. med. Wschr.* 1922 II, 1615.
- MELLER, OSCAR u. H. ELIAS: Betrachtungen über einen Fall von kindlicher Osteopsathyrosis. *Rev. Ştiinţ. med. (rum.)* 21, 134—142 (1932). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 27, 19 (1933).
- MENCKOFF: Beitrag zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta tarda (Osteopsathyrosis idiopathica). *Z. orthop. Chir.* 50, 689 (1928).
- MENSI: Sulla diagnosi differenziale del rachitismo e dell'osteopsatirosi. *Klin. e Igiene inf.* 5, 185 (1930). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 24, 547 (1930).
- MENSI, E.: Rachitismo e osteopsatirosi. *Atti 13. Congr. Pediatr. ital.* 1930, 306, 307. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 26, 200 (1932).
- MESZ u. PRUSSAK: Osteopsathyrosis idiopathica. *Polski Przegl. radjol.* 6, 149—175 (in franz. Zusammenfassung S. 143).
- MESZÖLY, PÁL: Beiträge zur Röntgendiagnose der Osteogenesis imperfecta. *Magy. Röntgen Közl.* 4, 234—244 u. deutsche Zusammenfassung S. 249—250. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 25, 307.

- MEYER, ADOLPH: Demonstration af Røntgenbilleder og Knoglepraeparater fra en Pt. med Osteogenesis imperfecta. Ugeskr. Laeg. (dän.) **93**, 133 (1931).
- MEYER, HANS: Zur Differentialdiagnose der Rachitis und Osteopsathyrose. Z. Kinderheilk. **44**, 530—534 (1927).
- MEYERS, B.: Two cases of osteogenesis imperfecta. Zbl. Kinderheilk. **1924**.
- MICHEL: Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. **173** (1903).
- MIKULOWSKI, WLADIMIR: Knochenbrüchigkeit bei einem luetischen Säugling. Jb. Kinderheilk. **146**, 274—284 (1936).
- MIURA, S.: Beitrag zur Kenntnis der Osteopsathyrosis idiopathica. Jb. Kinderheilk. **23**, 545 (1911).
- MÖLLER, EGGERT: The family tree of a pt. with EDDOWES' Syndrome. Acta med. scand. (Stockh.) **59**, 223 (1928).
- MONTARCE: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. Arch. lat.-amer. Pediatr. (span.) **23**, 861—881. Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 269 (1929).
- MORREAU: Contribution à l'étude de la fragilité constitutionnelle des os. Thèse de Paris **1894** (2904).
- MOŠKEVIČ, E.: Ein Fall von Knochenbrüchigkeit bei einem 1 Jahr 10 Monate alten Kinde. Ž. Izuč. rann. det. Vozr. (russ.) **8**, 128, 129.
- MOURIGUAND et BERNHEIM: Untersuchungen über relative Giftwirkung von Nahrungsmitteln, Auftreten von Knochenbrüchigkeit unter Lebertran bei Mangelnahrung. Rev. franç. Pédiatr. **9**, 561—574 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 110 (1934).
- G. M. BERNHEIM et P. SEDALLIAN: Un cas de dysplasie périostale. Arch. Méd. Enf. **34**, 108—112. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 351.
- MÜLLER, HEINRICH: Über die sog. fötale Rachitis als eigentümliche Abweichung der Skelettbildung und über ihre Beziehungen zu dem Kretinismus bei Tieren, sowie zu der Bildung von Varietäten. Würzburg. med. Z. **1**, 221—276 (1860).
- MÜLLER, S.: Periostale Aplasie mit Osteopsathyrosis unter dem Bilde der sog. fötalen Rachitis. Diss. München 1893.
- NÄGER: Schweiz. med. Wschr. **1921 I**.
- NAITO, SABURO: Klinische und histologische Untersuchungen des Zahngewebes bei Osteogenesis imperfecta, nebst Studien über die sog. KORFFSchen Fasern und einem Beitrag zur Dentinbildung. Zbl. Kinderheilk. **18**, 822 (1925).
- NASILOWSKI: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. Polski Przegl. radjol. **2**, 29—34 (1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 150.
- NAVARRO: Ein Fall von Osteopsathyrosis (span.). Ref. Zbl. Kinderheilk. **12** (1922).
- NECK, VAN: Un cas d'osteopsathyrosis (étude complète). Soc. belge Orthop. Arch. franç. Bull. Chir. **1925**, No 9, 831.
- NETER, E.: Ein Fall von Osteopsathyrosis. Med. Klin. **1920 II**.
- NIKLAS: Osteogenesis imperfecta. Beitr. path. Anat. **61**, 101—129 (1916).
- NIKOLAYSEN, N. AARS: Osteopsathyrosis. Fragilitas ossium idiopathica. Med. Revue **1**, 16—22. Ref. Zbl. Kinderheilk. **22**, 154.
- OAST, S. P.: Blue sclerotics brittle bones; report of occurrence in mother and child. Arch. of Ophthalm. (Mai 1928) **57**, 254—261. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 295.
- OSTHEIMER: Ein Fall von Osteopsathyrosis. J. amer. med. Assoc. **63**, 1996 (1914). Ref. Zbl. Kinderheilk. **1928**.
- OTTENDORF: Idiopathische Osteopsathyrosis. Altona. ärztl. Ver., 24. April 1914. Münch. med. Wschr. **1914 II**.
- OTTLEY: Osteopsathyrosis (LOBSTEIN'S disease). A critical Review. Arch. Dis. Childr. **7**, 137—148 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 105 (1933).
- PAAL: Über blaue Skleren. Klin. Wschr. **1929 II**, 1304.
- PALTAUF: Über den Zwergwuchs in anatomischer und gerichtsarztlicher Beziehung. Wien 1891.
- PAULI: Untersuchungen und Erfahrungen auf dem Gebiete der Chirurgie, S. 35. Leipzig 1844.
- PEDERSEN, JESSEN: To Tilfaelde af Fragilitas ossium. Med. Selsks Forh. **1908/1909**, 43. — Hosp.tid. (dän.) **2**, 357 (1909).
- PÉE, VAN: Un cas d'osteopsathyrose. J. belg. Radiol. **21**, 139—141 (1923). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 141 (1933).
- PEHU et GUILLOTTEL: Sur la dysplasie périostale ou ostéogénèse imparfaite. Rev. franç. pédiatr. **3**, No 1, 24—69. Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 874.

- PEISER: Demonstration mehrerer Fälle von Osteopsathyrosis idiopathica. Verslg Naturforsch. u. Ärzte 1907.
- Über Osteopsathyrose im Kindesalter. Verh. ges. Kinderheilk. Dresden 1908.
- PELTESOHN: Sammelreferat: Erkrankungen an Muskeln, Gelenken und Knochen. Med. Klin. 1926 I, 969.
- PETERS, A.: Blaufärbung des Augapfels durch Verdünnung der Sklera als angeborene und erbliche Anomalie. Klin. Mbl. Augenheilk. 46, 130 (1908).
- Angeborene Fehler und Erkrankungen des Auges, S. 82. Bonn 1909.
- Blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. Mbl. Augenheilk. 51, 94 (1913).
- PETROFF, CHRISTO: Über Osteogenesis imperfecta. Diss. Gießen 1926.
- PFÄFFENHOLZ: Osteogenesis imperfecta. Ver. Ärzte Düsseldorf. Dtsch. med. Wschr. 1906, 974.
- PFEFFER: Beitrag zur Lehre der Osteogenesis imperfecta tarda. Z. Nervenheilk. 83, H. 1—3, 63 (1924).
- PFEIFFER: Über die Ostitis fibrosa und die Genese und Therapie der Knochencysten. Bruns' Beitr. 53, 473 (1907).
- PFLUGFELDER, OTTO: Die morphologischen Befunde am Zahnkeim und ihre pathogenetische Bedeutung bei Osteogenesis imperfecta. Diss. Tübingen, 22. Dez. 1931 (7062).
- PIRIE, A. H.: Osteosclerosa fragilitas. Amer. J. Roentgenol. 24, 147—153 (Aug. 1930).
- POLTEN: Blaue Sklera und Knochenbrüche. Z. Med. beamte 40/41, Nr 1, 1, 2.
- POMMER: Über Osteoporose, ihren Ursprung, ihre differentialdiagnostische Bedeutung. Arch. klin. Chir. 136, H. 1, 1—64 (1925).
- PORAK, C. et G. DURANTO: Les micromélieles congénitales (achondroplasie vraie et dystrophia periostale). Nouv. iconogr. Salpêtrière 18, 481 (1905).
- PREGL, FRITZ: Quantitative organische Mikroanalyse, 3. Aufl. 1930.
- PREISWERK: Ein Beitrag zur Osteogenesis imperfecta. Jb. Kinderheilk. 76, 40 (1912).
- PRESCOTT, BRETON: Two cases of Osteopsathyrosis. Zbl. Kinderheilk. 1924.
- PRICHARD: Hereditary predisposition to fractures. Lancet 1883.
- PRITCHARD, ERIC: Two cases of abnormal osteogenesis imperfecta in the same family. Proc. roy. Soc. Med. 19, Nr 2, Sect. Study of Dis. in Childr. 23, 8—10 (1925). Ref. Zbl. Kinderheilk. 19, 447.
- PRUSSAC, LEO u. MESZ. NATAN: Über die idiopathische Osteopsathyrose. Acta radiol. (Stockh.) 11, 175 (1930).
- PUPPEL: Osteogenesis imperfecta. Mschr. Geburtsh. 82, 269—275 (1929).
- I. D., BARRON and CURTIS: The nature of osteogenesis imperfecta. Amer. J. med. Sci. 190, 756—764 (1935).
- RADKE, GERHARD: Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta. Diss. Halle, 4. Aug. 1933 (3254).
- RADULESCO, AL. D. et B. SUSAIN: Sur la dysplasie periostale. Rev. d'Orthop. etc. 20, 5—28 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. 27, 757 (1933).
- RAILTON: Remarks on a case of congenital rickets. Brit. med. J. 16, 1299 (1894).
- RAU, H.: Fall von Osteopsathyrosis idiopathica. Wien. med. Wschr. 1925 I, 1436. — Münch. med. Wschr. 1925 II, 2208.
- Über Osteopsathyrosis idiopathica. Z. Kinderheilk. 40, 77—82.
- REBBELING: Über idiopathische Osteopsathyrose. Diss. Leipzig 1902.
- RECKLINGHAUSEN, v.: Rachitis und Osteomalacie. Dtsch. med. Wschr. 1893 I, 472.
- Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena 1910.
- REIZ, M. M.: Zur Frage der Osteogenesis imperfecta im frühen Kindesalter (russ.). Sovet. Pediatr. 1934, Nr 8/9, 225—232. Ref. Zbl. Kinderheilk. 30, 363 (1936).
- REYE: Über diffuse Blaufärbung der Sklera und abnorme Knochenbrüchigkeit. Ärztl. Kreis Hamburg, 17. Okt. 1916. Dtsch. med. Wschr. 1917 I, 125.
- REYHER, E. WALKHOF u. O. WALKHOF: Studien über die Wirkungen C-hypovitaminotischer Nahrung auf Schwangere, Föten und Neugeborene. Münch. med. Wschr. 1928 II.
- Röntgenverfahren in der Kinderheilkunde, S. 63—68. 1912.
- RIBADEAU-DUMAS, L. J. DEBRAY et SAIDMAN: Fractures multiples chez un nourisson guéries par les rayons ultra-violets (présentation de malade). Bull. Soc. Pédiatr. Paris 23, 319—326. Ref. Zbl. Kinderheilk. 19, 78.
- RICHTER, GERHARD: Drei Fälle von Osteopsathyrosis. Diss. Breslau 1923.
- RUTH: Osteogenesis imperfecta und Osteopsathyrosis. Diss. Würzburg 1934.

- RITTER: Über Epithelkörperchenbefunde bei Rachitis und anderen Knochenerkrankungen. Frankf. Z. Path. **24** (1920).
- ROCHER et LASSERLE: Sur un cas d'osteopsathyrose avec sclérotics bleués. Soc. Ann. Chir. Bordeaux **14** (März 1921).
- RODRIGUEZ, J.: Idiopathic osteopsathyrosis. J. Indiana State med. Assoc. **17**, 111—113 (April 1924).
- ROEDERER: A propos de la fragilité osseuse consécutive a l'immobilisation plâtrée. J. Méd. Paris, **13**. Mai 1911.
- ROHR, P.: Frage der Unterscheidungsmöglichkeit von Osteodystrophia fibrosa v. RECKLINGHAUSEN und der PAGET-Form bei Affen. Virchows Arch. **281**, (1931).
- ROHWEDDER, PAUL: Blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. Diss. Rostock 1926.
- ROLLESTON: Proc. roy. Soc. Med. Lond. **1910/11**, 4, Childr. Sect. 96. Angef. nach STOBIE. — In heredit. Syphilis and blue Sclerotics. Ophthalmoskope **1911**, 321.
- ROMANOV, LIVSCHEITZ S.: Ein Fall von blauer Sklera, Knochenbrüchigkeit und Hydrocephalus. Ž. Izuč. rann. det. Vozr. (russ.) **5**, Nr 2, 112, 113.
- ROSE: Über die Entwicklung der Zähne des Menschen. Arch. mikrosk. Anat. **38** (1891).
- ROSENBAUM: Osteogenesis imperfecta familiaris. Med. Ges. Leipzig, Sitzg 1. Juni 1926. Ref. Klin. Wschr. **1926 II**, 1494.
- ROSENBLATT, M. S.: Fragilitas ossium, its hereditary aspect with case report. J. Michigan med. Soc. **26**, 292—294 (Mai 1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **1928**.
- ROTHSCHILD, A.: Über die Vereinigung von blauer Sclera und Knochenbrüchigkeit nebst kasuistischen Mitteilungen. Diss. München, Mai 1917.
- RUGGERI, E.: Osteopsathyrose idiopathica. Zbl. Kinderheilk. **1921**.
- RUTIN: Ohrbefund bei Osteopsathyrose. Mschr. Ohrenheilk. **53**, 305 (1919). — Über Osteopsathyrosis. Z. Hals- usw. Heilk. **3**, 263 (1922). — Über Osteopsathyrose. Mschr. Ohrenheilk. **1935**, H. 4.
- RYAN: Osteogenesis imperfecta with a suggestion for treatment. J. Bone Surg. **14**, 939—942 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 518 (1933).
- SABAD, J.: Osteogenesis imperfecta. Arch. Kinderheilk. **52**, 47 (1910). — Z. Kinderheilk. **11** (1914). — i SOROHOVIC: Stoffwechsel bei angeborener Knochenbrüchigkeit. Vrač. Gaz. (russ.) **21**, Nr 16, 653 (1914). — Pedagogija **6**, 81—105, 195—211; **7**, 138 (1914).
- SALVETTI: Osteopsathyrosi e sclerotica bleu. Zbl. Chir. **1915**, 414. — Klin. Chir. **1915**, 23.
- SALOMON: Osteopsathyrosis foetalis, Osteogenesis imperfecta tarda. Ver. dtsh. Ärzte Prag, Sitzungen Mai bis Juli 1927. Ref. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1479.
- SANCHEZ, JUAN y G. GASTRO-DEVANS: Osteopsathyrosis. Arch. argent. Pediatr. (span.) **1**, 485—488. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 173.
- SANDOR: Infantile Osteomalacie bzw. Osteopsathyrose. Zbl. Kinderheilk. **1921**.
- SANTIFORD: Musc. anatom. Lugd. IV, Tabl. 40, 1793.
- SCHAFFER: Lehrbuch der Histologie, 1920.
- SCHEER, K. u. A. SALOMON: Jb. Kinderheilk. **53**, 129 (1923).
- SCHREIB: Über Osteogenesis imperfecta. Bruns' Beitr. **26**, 93f. (1900).
- SCHELD: Osteopsathyrose. Diss. Bonn 1935.
- SCHILLING: Diss. Berlin 1928.
- SCHMIDT, A.: Münch. med. Wschr. **1899**. — JUL.: Angeborene Knochenbrüchigkeit bei einem neugeborenen Kind. Mschr. Geburtsh. u. Frauenheilk. **14**, 426 (1859). — M. B.: Die allgemeinen Entwicklungshemmungen der Knochen (Chondrod. foet. Osteogenesis imperfecta). Erg. Path. **4**, 612f. (1899). — Die Verkalkung. KREHL u. MARCHANDS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. **3**. 1921. — ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 5. Aufl., Bd. **2**, S. 196f. Jena 1922. — u. SCHMORL: Verh. dtsh. path. Ges. **9** (1905). — MAX: Nogle Tilfaelde of blea Sklerae og Knogles kørhed. Jydsk. med. Selsk. Forh. **1925**, 67. — Om familiaer Optraeden af blaa Sclerae og hyppige Knoglebrud. Ophthalm. Selsk. Forh. **26**, 32 (1925). — O.: Ein Betrag zur Kenntnis der sog. Osteopsathyrosis idiopathica. Diss. Leipzig 1901.
- SCHMITZ, F. J.: Zwei Fälle von Knochenbrüchigkeit. Kinderärztl. Prax. **3**, 159, 160 (1932).

- SCHOLZ: Über fötale Rachitis. Diss. 1892.
- L.: Über Osteopsathyrosis. Jb. Kinderheilk. **76**, 30 (1912). — Diss. Göttingen 1912.
- SCHUGHARDT: Die Krankheiten der Knochen und Gelenke. Deutsche Chirurgie, Lief. 28, S. 64—110. Stuttgart: Ferdinand Enke 1899.
- SCHULTZE: Beitrag zur idiopathischen Osteopsathyrose. Arch. klin. Chir. **47**, 327 (1894).
- SCHULZE, E.: Osteopsathyrosis beim Neugeborenen. Z. Geburtsh. **144**, 107—110 (1936).
- W. S. u. ORNSTEIN: Anwendung mikrochemischer Elektrolytreaktionen auf das Verkalkungsproblem bei der Osteogenese. Gegenbaurs Jb. **60/61**. — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **13**, 410—427 (1929).
- SCHURZ: Vererbung und Knochenbau. Schweiz. med. Wschr. **1924 II**, 1151.
- SCHWARZ, ALFRED: Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Osteopsathyrose idiopathica. Diss. München, 24. Febr. 1933.
- FRANZ: Beitrag zur idiopathischen Osteopsathyrosis. Med. Klin. **1925 I**, 1846—1848. Ref. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 2236.
- H. u. M. H. BASS: Osteogenesis imperfecta. Amer. J. Dis. Childr. **5**, 43 (1913).
- SCHWENDENER: Untersuchungen über Chondrodystrophia foetalis. Diss. Basel 1899.
- Untersuchungen über Osteogenesis imperfecta. Münch. med. Wschr. **1905 I**.
- SCOTT, C. R.: Osteopsathyrosis. Amer. J. Roentgenol. **12**, 237—242 (Sept. 1924). Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 445.
- SEGAWA: Über die Kombination angeborener und erworbener Skeletterkrankungen. Z. Kinderheilk. **12**, 246 (1915).
- SHOL: Wirkung des Parathyroidextraktes auf den Mineralstoffwechsel. Zbl. Kinderheilk. **1928**.
- SHUGRUE, J.: Fragilitas ossium and deafness. Arch. int. Med. **39**, 98—108 (Jan. 1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 751.
- SIEVERS: Über Osteogenesis imperfecta. Diss. Gießen 1921.
- SILBERSTEIN: Ein Beitrag zur Lehre von den fötalen Knochenkrankungen. Arch. klin. Chir. **70**, H. 4, 865 (1903).
- SIMMONS: Osteogenesis imperfecta and idiopathic fragilitas ossium. Ann. Surg., Aug. **1907**.
- SIMON, HELMUT JOSEF: Blaue Skleren und Knochenbrüchigkeit. Diss. Hamburg 1923.
- S.: Kinderärztl. Prax. **1931**, H. 10.
- SINDLER, A.: Der Stoffwechsel bei Osteogenesis imperfecta. Z. Kinderheilk. **42**, 85 (1926). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 194 (1927).
- SINGER, S.: Ein Beitrag zur Frage der Kombination abnormer Knochenbrüchigkeit und blauer Sklera. Z. klin. Med. **97**, 43—57 (1923). Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 210 (1924).
- SKINNER, H. H.: Osteogenesis imperfecta. Northwest. Med. **23**, 552—555 (Dez. 1924).
- SMITH, ALAN DE FOREST: Use of homologous bone grafts in cases of osteogenesis imperfecta. Arch. Surg. **34**, 687—694 (1937). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 622 (1937).
- SNEE, A. J.: Über den Zusammenhang der Blaufärbung der Sklera mit der Brüchigkeit der Knochen. Klin. Mediz. (russ.) **2**, Nr 1, 25, 26 (1924).
- SORREL, E. et YORTCHITCH: Un cas d'osteopsathyrosis. Bull. Soc. d'Anat., Jan. **1921**, 55. Ref. Zbl. Kinderheilk. **1921**.
- SORRENTINO, CASELLO: Contributo anatomo-clinico alla conoscenza della „osteogenesi imperfecta“. Pediatr. Riv. **39**, 625—644. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 679.
- SPITZER, FR.: Fall von Osteogenesis imperfecta. Wien. med. Wschr. **1924 II**, 2557. Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 821 (1925).
- SPURWAY: Brit. med. J. **1896 II**, 844.
- Brit. med. J. **1917 I**, 826.
- SSACHAROV, A. N.: Über Brüchigkeit der Knochen. Chirurgija **27**, 9—17 (1910).
- STECHER, L.: Über das Schicksal der Kinder mit Osteogenesis imperfecta. Z. Kinderheilk. **36**, 58—62 (1923).
- STEINER, B.: Osteopsathyrosis bei einem 5jährigen Mädchen. Ref. Klin. Wschr. **1928 II**, 2416.
- STEINHÄUSER: Streitfragen zum Krankheitsbild der abnormen idiopathischen Knochenbrüchigkeit. Bruns' Beitr. **137**, 770—795 (1926). Ref. Zbl. Kinderheilk. **22**, 425.
- STENVERS: Röntgenologische Bemerkungen zur Arbeit von VAN DER HOEVE und DE KLEYN, S. 81. Graefes Arch. **95**, 43—94 (1918).
- STEPHENSON: A peculiar appearance of the eyes affecting, twenty-one, membres belonging to four generations of a family. Ophthalmoskope **1910**, 330.
- STERNBERG: Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Wien 1899.

- STEVENSON, G. H. and D. P. CUTHBERTSON: Blue sclerotics and associated defects. A study of four families with notes on their mineral metabolism. *Lancet* **1931 II**, 782—788. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 247.
- STEWART, H.: Fragilitas ossium. *Brit. med. J.* **1**, 498 (16. Sept. 1922).
- STIASNY, H.: Vererbbarkeit der Osteopsathyrosis. *Zbl. Chir.* **62**, 634 (1935).
- STIEFLER, G.: *Zbl. Path.* **40**, 333 (1927).
- STILLING, H.: Osteogenesis imperfecta. *Virchows Arch.* **115**, 357 (1889).
- STOBIE: The Association of blue sclerotics with brittle bones and progressive deafness. *Quart. J. Med.* **17**, 274—288 (April 1924).
- STÖHR: Lehrbuch der Histologie. Jena: Gustav Fischer.
- STÖLZNER u. SALGE: Beiträge zur Pathologie des Knochenwachstums. Berlin 1901.
- STOLZ: Fall von Osteopsathyrose. *Unterelsäss. Ärztever. Straßburg*, 25. Juni 1910. *Münch. med. Wschr.* **1910 II**.
- STRAAT, H. L.: Blaue Sklera, Fragilitas ossium und Otosclerose. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1923 I**, 151—153. Ref. Zbl. Kinderheilk. **15**, 173.
- STROTE: Ein Beitrag zu dem Kapitel Osteopsathyrosis, blaue Skleren, Schwerhörigkeit. *Diss. Heidelberg* 1927. — *Zbl. Chir.* **55**, 1591 (1928). — *Z. org. Chir.* **1928**, 171, 172.
- SUMITA: Beitrag zur Lehre der Chondrodystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen und klinischen Differentialdiagnose. *Dtsch. Z. Chir.* **107**, 110 (1910).
- Über die angebliche Bedeutung von Schilddrüsenveränderungen bei Chondrodystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta. *Jb. Kinderheilk.* **73**, H. 1 (1911).
- SYMON, JOSÉ y RAOUL ORTEGA: Osteopsathyrosis. *Arch. Hosp. Niñ. Rio (span.)* **2**, 41—49. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 679.
- SZILY, A. VON u. FR. POOS: Innere Sekretion und Auge. *Handbuch der inneren Sekretion*, S. 1715, 1716.
- TAKAHASHI: Beitrag zur Kenntnis der blauen Sklera. *Graefes Arch.* **115**, 206—214 (1925). Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 306.
- TAKKENBERG, H. W.: Idiopathische Osteopsathyrosis. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **2**, 218 (1908).
- TANGE, R. A. en M. H. J. GROENENDIJK: Een klinisch geval van osteogenesis imperfecta. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1912 II**, Nr 5.
- TANTURRI: Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren und Ohrstörungen. *Z. Laryng. usw.* **21**, 115—127 (1931). Ref. Zbl. Neur. **62**, 137 (1932).
- TAUBER, MAGDALENA: Beitrag zum Ca-Stoffwechsel bei Osteogenesis imperfecta. *Mshr. Kinderheilk.* **36**, H. 1 (1927).
- TERRIEN: Troubles visuels et alterations des glandes à sécretion interne. *Arch. d'Ophtalm.* **39**, 716 (1922). Ref. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **70**, 274 (1923).
- F. P. SAINTON et P. VEIL: Deux cas de syndrome de VAN DER HOEVE. *Arch. d'Ophtalm.* **44**, No 5, 293—301.
- TERRY: Hereditary Osteopsathyrosis. Ref. Zbl. Chir. **1919**, 390.
- THOMAS, E.: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit, 1926.
- THORP, E.: Congenital fractures. *Brit. med. J.* **2**, 1140 (17. Dez. 1927).
- TILLAYE: Osteopsathyrosis héréditaire familiale. *Rev. d'Orthop.* **1914**, No 2. Ref. Zbl. Chir. **1914**, 897.
- TILLMANN: Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie. Leipzig: Veit & Co. 1901.
- TISDALL, F., B. KRAMER and J. HOWLAND: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **18**, 255 (1921). Ref. Zbl. Kinderheilk. **12**, 388 (1922).
- TRENDELENBURG: Fall von idiopathischer Knochenatrophie. *Dtsch. med. Wschr.* **1903 I**, 305.
- TÜDÖS: *Orv. Hetil.* (ung.) **66**, Nr 12/13 (1922).
- UBENAUF, KURT: Über angeborene Knochenbrüchigkeit. *Diss. Jena* 1926.
- UHTHOFF: Blaue Skleren mit abnormer Knochenbrüchigkeit bei Vater und Sohn. *Med. Sekt. schles. Ges. vaterländ. Kultur Breslau, Klin. Abend*, 10. März 1916. Ref. *Berl. klin. Wschr.* **1916 I**, 488.
- ULMANN, A.: Abnorme Knochenbrüchigkeit und blaue Sklera. *Diss. Freiburg* 1924.
- VALDEZ, J. M. y F. GONZÁLEZ ALVAREZ: Über einen Fall von Knochenbrüchigkeit. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* (span.) **20**, 272—282. Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 149.

- VALERY-RADOT, PASTEUR, J. STEHELIN u. J. MAWAS: Un cas d'osteopsathyrose. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, No 23, 1126—1131 (1928). Ref. Z.org. Chir. **43**, 604 (1928).
- PIERRE et P. AVIS: Ostéopsathyrosis héréditaire. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **22**, 291—293.
- VANDER u. DICKINSON: Fragilitas ossium. Zbl. Kinderheilk. **1922**.
- VARGAZ: Osteogenesis imperfecta. Med. Niñ. **1905**, 1, 2, 4, 5, 11.
- VEER, VAN DER: Fragilitas ossium. Ann. Surg. **74** (1921). Ref. Z.org. Chir. **16**.
- VERSCHUER: Erbpathologie. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1934.
- VIRCHOW: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 1. 1854.
- Rachitis foetalis, Phokomelie und Chondrodystrophie. Virchows Arch. **166** (1901).
- VITETTI, GIUSEPPE: Contributo clinico e sperimentale a la conoscenza della fragilità congenita. Pediatria Arch. **3**, 295—304. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 365.
- VÖLK, ANTON: Beitrag zur Osteogenesis imperfecta congenita und tarda unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Symptome. Diss. München 1932.
- VOIGT, O.: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. Diss. Freiburg 1926.
- VOLHARD: Z. prakt. Chem. **9**, 217 (1874).
- VOLKMANN: BILLROTHS Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, Bd. 2. 1882.
- VOORHOEVE: Das Krankheitsbild der blauen Skleren in Verbindung mit anderen erblichen bzw. angeborenen Abweichungen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1917**, Nr 23, 1873. — Lancet **1918 II**, 740. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1917 II**, 1147.
- VROLIK: Die Frucht der Menschen und der Säugetiere. Leipzig 1854 (1845 zit. bei SUMITA).
- VYROPAEV, D.: Osteogenesis imperfecta et Osteopsathyrosis idiopathica. Ž. sovrem. Chir. (russ.) **6**, 169—175. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 679.
- WAGONER, G. W.: Idiopathic. Osteopsathyrosis. Ann. Surg. **80**, 115—123 (Juli 1924).
- WALTER, H.: Über Form und Ursache der sog. Gesichtsskoliose bei muskulärem Schiefhals und beim Schiefhals aus anderer Ursache. Arch. klin. Chir. **154**, 41—45.
- Osteopsathyrosis. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 112.
- WEBER: Osteogenesis imperfecta congenita a study of its histopathogenesis. Arch. of Path. **9**, 984—1006 (Mai 1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 549.
- M.: Osteogenesis imperfecta congenita der Labyrinthkapsel. Z. Hals- usw. Heilk. **25**, 345—363. Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 449.
- WEIDENREICH: Das Knorpelgewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, S. 391.
- WEIL: Pubertas praecox und Knochenbrüchigkeit. Klin. Wschr. **1922 II**, 2114, 2115.
- WEILL-HALLÉ, B. et N. K. KOANG: Deux cas de fractures multiples, spontanées chez le nourrisson. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **29**, 144—151. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 704.
- WEINBERG: Über Methoden der Vererbungsforschung beim Menschen. Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 646—697.
- WELZ, W. and LIEBERMANN: Osteogenesis imperfecta in twins. Amer. J. Obstetr. **14**, 49—54 (Juli 1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 343.
- WERNSTEDT, W.: Osteogenesis imperfecta. Internat. Clin. **4**, 81, 82 (Dez. 1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 762.
- Et fall of medfödd benskörhet (ein Fall von kongenitaler Knochenbrüchigkeit). Sv. Läk.sällsk. Forh. **1927**, 252.
- WIECHMANN u. PAAL: Zur Klinik der sog. blauen Skleren. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 213 bis 215.
- WIELAND, E.: Rachitis tarda. Erg. inn. Med. **13** (1914).
- BRÜNING-SCHWALBES Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters, Bd. II.
- WILLIARD: Med. News **1887 II**, 734.
- WILTON, AKE: Die Skeletveränderungen bei einem Spätfalle von Osteogenesis imperfecta nebst Erörterung der Entstehungsweise unter Berücksichtigung anderer Skeletkrankheiten. Virchows Arch. **283**, 778—800 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 18 (1933).
- WINANS, L. H.: Osteogenesis imperfecta. Internat. J. of Med. **3**, 154, 155.
- WINKELMANN, KARL LUDWIG: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über das Wesen der Osteogenesis imperfecta. Z. Kinderheilk. **58**, H. 1, 22 (1936).
- WIRTH, M.: Blaue Skleren und Knochenbrüchigkeit. Klin. Mbl. Augenheilk. **73**, 251 (1924).
- WITTMAAK: Die Otosklerose auf Grund eigener Forschungen. Jena: Gustav Fischer 1919.
- Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, S. 429—444. 1926.

- WOLLENBERG: Keimwirkung oder abnorme Druckwirkung. Bemerkung zu EWALDS gleichnamigem Aufsatz. Z. orthop. Chir. 15, 30.
- Ostitis fibrosa, Osteomalacie, Osteopsathyrose. Chondrodystrophie. Münch. med. Wschr. 1921 I, 722. Ref. Z.org. Chir. 13, 336 (1921).
- WREDE: Osteopsathyrosis idiopathica. Naturwiss.-med. Ges. Jena, 26. Febr. 1914. Münch. Med. Wschr. 1914 I.
- WRIGHT, H. P.: Fragilitas ossium. Canad. med. Assoc. J. 11, 427 (Juni 1921).
- J. E.: A case of Osteogenesis imperfecta. Brit. med. J. 2, 862, 863 (22. Nov. 1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 173.
- WYATT and EACHERN: Congenital bone dysplasia (osteogenesis imperfecta) associated with lesions of the parathyroid glands. Amer. J. Dis. Childr. 43, 403—415 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. 26, 707 (1932).
- ZESAS, D. G.: Beiträge zur Pathologie der idiopathischen Osteopsathyrosis. Dtsch. Z. Chir. 123, 380 (1913).
- ZIEGLER: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1896, S. 116, 119; 11. Aufl. Jena 1906.
- ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1923.
- ZURHELLE: Osteogenesis imperfecta bei Mutter und Kind. Dtsch. Z. Geburtsh. 74, 942 (1913).
- ZWEIFEL: Ätiologie, Prophylaxis und Therapie der Rachitis. Leipzig 1900.

Einleitung.

Der normale lebende Knochen wird nach bestimmten, erblich festliegenden Gesetzen in seiner besonderen Struktur und Form angelegt, und zwar erhält das knöcherne Skelet im groben seine endgültige Gestalt dadurch, daß es die vorgefundenen Knorpelformen in seiner Entwicklung als Leitsystem benutzt (BENNINGHOFF nach DERBRUNNER). Das gilt für die enchondrale Ossifikation, wo an den Balken und Pfeilern einer Art knorpeligen Spongiosa von Knochenbildungszellen Knochen abgelagert wird, und auch die periostale Ossifikation und die Anlagerung bindegewebigen Knochens geschieht nach BENNINGHOFF auf Leitstrukturen. Es bilden sich also große Teile des Hartskelets, ohne daß man formbildende Reize und regulierende Einflüsse der Funktion anzunehmen braucht. Diese Kräfte treten während des Wachstums, mit der Zunahme der funktionellen Beanspruchung auf. Sie gestalten die innere Knochenarchitektur, es beginnt eine Einpassung auf Grund der Funktionen in gegebene Außenformen.

„Wo erbbedingte Gestaltung aufhört und funktionelle anfängt, ist nicht genau zu sagen“ (DERBRUNNER).

Man kann jedoch nicht die mechanischen Gesetze der funktionellen Anpassung allein als zur Skeletformung genügend bezeichnen.

Der embryonale Knochen, wie auch der Knochen des Neugeborenen, zeigt eine Grundsubstanz, in der die Fibrillen ein wirres Netz bilden. Ein lamellärer Knochenbau läßt sich erst mit dem 2. Lebensjahr erkennen, erst dann erscheint die Substanz nicht mehr regellos, strukturell gesetzlos angeordnet. Das Kind beginnt zu stehen, zu gehen, zu tragen, es spielt, und mit dieser erstmalig spezialisierten Funktion tritt das Bauelement des Lamellenknochens auf, das Knochenröhrchen oder Osteon.

„Sein Aufbau aus konzentrisch geschichteten Fibrillenlagen von wechselnder Streichrichtung wurde uns von GEBHARDT in vorbildlicher Weise gedeutet. Das Osteon ist eine funktionelle Gestalt reinsten Prägung. Die Sicherung auf Zug und Druck ist ideal zu nennen; Verdrehungen des Gebildes in sich sind unmöglich“ (DERBRUNNER).

Das Knochengewebe befindet sich bekanntlich in einem dauernden lebenslänglichen Umbau. Daraus ist es zu erklären, daß man auf Knochenquerschliffen sehr unregelmäßige Lamellenzüge, oft nur Bruchstücke von Osteonen findet, und wirklich ausgebildete Regelformen von Osteonen sieht man nur hier und dort eingelagert. Kleine Gefäßschlingen legen Bauhöhlen im Knochen an, die durch Osteoclasten nach bestimmten Richtungen erweitert werden. Es ist wahrscheinlich (nach POMMER); daß unter atrophischen Verhältnissen zwei Formen der osteoclastischen Resorption bestehen, neben der *cellulären* Form oder anstatt ihrer auch eine *vasculäre* Form. Darunter sind nicht die durchbohrenden Gefäßkanäle zu verstehen, sondern die autophag wirkenden Gefäßwänden an sich. Auch die celluläre Form der osteoclastischen Resorption steht nach von EBNER im Zusammenhang mit den Blut- und Lymphbahnen; höchstwahrscheinlich gehen die Osteoclasten aus einer noch nicht geklärten Metamorphose der Blutgefäße hervor. Hinter den Osteoclasten lagern die Osteoblasten Lamelle um Lamelle wieder ab. Auf diese Weise entstehen im alten Gewebe neue lamellöse Pfeiler, alte werden dabei zerstört, Reste bleiben stehen, es ist ein ständiges Leben, ein dauernder Wechsel der Feinstruktur. Mit PETERSEN und DERBRUNNER glaube auch ich, daß der Knochen darum einem ständigen Umbau unterworfen werden muß, um überhaupt lebensfähig bleiben zu können.

„Die Differenzierung der Grundsubstanz zu kristallinisch erstarrtem Hartgewebe ist eine dermaßen einseitige und extreme, daß sie nicht zu vereinbaren ist mit der lebensnotwendigen Durchspülung mit Gewebsäften. Die ungeheuer reichen Zellanastomosen deuten schon auf die Schwierigkeiten hin, mit denen der Säftestrom zu kämpfen hat. Der Knorpel hat noch die Möglichkeit, zu quellen, Knochen bleibt im Wasser jahrelang unverändert. Überall, wo wir das Leben in Erscheinung sehen, bindet es seine Vorgänge an die physikalischen Zwischenstufen zwischen flüssig und fest, an die kolloidalen Medien. Wo echte Hartgebilde produziert werden, da werden sie, wie die Haare und Nägel, nach außen zu abgestoßen, das Hartgebilde im Körperinnern dagegen, der Knochen, baut sich um. Das ist seine Art, zu leben. Es finden sich im Körper nur wenige Gewebe, die sich zeitlebens umbauen. Wir denken an die äußere Haut, an gewisse Schleimhautepithelien, Darm, Gebärmutter usw. Überall sind Absterbevorgänge am Werke, überall werden die ausgeschiedenen Zellreihen direkt oder indirekt vom Körper entfernt. Der Knochen ist gezwungen, seine Abbaugebiete aufzulösen und irgendwie dem Stoffwechsel einzuordnen“ (DERBRUNNER).

Es kann angenommen werden, daß Stellen im Gewebe, die mit Ernährungsschwierigkeiten zu kämpfen haben, langsam in ihren Zusammenhängen mit dem Leben gelöst werden, daß in diesen Gebieten „Nekrohormone“ entstehen, die durch ihre Fähigkeit, regeneratorsche Vorgänge auszulösen, lebendiges Gewebe in die „Nekropartikel“ eindringen lassen, um sie zu beseitigen und zu erneuern.

Diese Lebensvorgänge gelten für die beiden grobarchitektonischen Bauformen des Knochens, die Compacta und Spongiosa. Beide stellen zwei Gestaltungsprinzipien dar, die nur in ihrem Zusammenwirken sinnvoll sind, und die in ihren Anordnungen und mit ihrem trajektorialen Bau, mit ihren, uns oft unregelmäßig erscheinenden funktionellen Beanspruchungsbildern von ungeheurer Kompliziertheit, den mathematischen Berechnungen noch nicht zugänglich sind.

Nach einem Vorschlag von PETERSEN sind Compacta und Spongiosa als „Knochenstrukturen erster Ordnung“ zu bezeichnen. Seine weitere Unterteilung lautet: Strukturen zweiter Ordnung = Lamellensysteme; Strukturen dritter Ordnung = Fibrillensysteme; Strukturen vierter Ordnung = Lagerung von Fibrille und Kittsubstanz; Strukturen fünfter Ordnung = chemische Strukturformeln der Baumaterialien (angef. bei DERBRUNNER).

Die große Kompliziertheit der normalen physiologischen Knochengenesese, nicht nur nach der formalgenetischen Seite, sondern noch weit stärker die Erkenntnisschwierigkeiten der kausalgenetischen, die ich durch meine Einleitung andeuten wollte, ist auch bis heute noch nicht überwunden. Daraus mag es sich vielleicht erklären lassen, daß ein so seltenes Krankheitsbild, wie es die Osteogenesis imperfecta congenita und Osteogenesis imperfecta tarda (Osteopsathyrosis) darstellt, ein so weitgehendes Interesse gefunden hat. Zunächst waren es mehr die Pathologen, die durch die Klärung der pathologischen Vorgänge bei der Osteogenesis imperfecta sicherlich auch klare Vorstellungen über die normale Knochenentstehung würden schaffen können. In neuerer Zeit gewann das Krankheitsbild für die Kliniker an Bedeutung, da sich Vererbungsprobleme, Fragen der Ontogenese, der inneren Sekretion mit ihm verbinden. Allerdings muß ich nochmals die Seltenheit der Erkrankung hervorheben, damit nicht eine Überschätzung ihrer Bedeutung eintritt. Ich habe etwa 600 Quellenangaben zusammenstellen können; wesentlich mehr wird es auch nicht geben¹. Wirklichen Wert für unsere Beurteilung gewinnen jedoch erst die Veröffentlichungen nach 1900. Bei genauer Bearbeitung der in den letzten 37 Jahren veröffentlichten Fälle könnte man nach meiner Schätzung höchstens ein Krankenmaterial von 1500—1600 Personen erhalten. Davon sind jedoch weitaus die meisten der Osteogenesis-imperfecta-congenita-Kranken nicht lebensfähig, einmal wegen der Schwere des Grundleidens und zum anderen durch die sekundäre Anfälligkeit gegen Infektionen, z. B. multiple Rippenbrüche, gepaart mit einer Pneumonie, und damit sind sie für die praktische Medizin weniger wichtig. Jeder Fall stellt also wirklich eine Rarität dar, der unbedingt veröffentlicht werden sollte, um auf diese Art endlich mehr Licht in die noch immer dunkle Ätiologie und Pathogenese zu bringen, denn in meinem Literaturverzeichnis kommen Quellenangaben aus fast allen Ländern Europas wie auch Amerikas zusammen.

Geschichtliches.

Als früheste Quelle über das Krankheitsgebiet fand ich in der Literatur FABRICIUS ILDANUS angeführt. Er berichtete im 17. Jahrhundert von Frakturen, die unter abnormen Umständen erfolgten. SAVIARD und JACQUINETTE beschrieben zum Ausgang des 17. Jahrhunderts und im Beginn des 18. Jahrhunderts einige Fälle von Knochenbrüchigkeit, die sie der Osteomalacie und Rachitis zurechneten (nach SHELD).

Aus dem Jahre 1716 finden wir einen Fall von AMAND, der später mit im GURLT'schen Lehrbuch (1862) aufgeführt wurde. 1788 brachte ECKMANN einen Fall mit abnormer Knochenbrüchigkeit, und LOBSTEIN gab schon 1825 dem Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta tarda den Namen „Osteopsathyrosis“ (nach SHELD u. a.).

„Die Markhöhle erweitert sich auf Kosten der kompakten Rindensubstanz, die Corticalis ist dünn und mürbe. Darum die große Brüchigkeit.“

Weitere Veröffentlichungen kamen von MEBES 1845, der an eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung glaubte. 1862 vertrat GURLT die Meinung, daß eine pathologisch-anatomische Veränderung nicht vorliege, daß allein die Kompaktheit der Knochensubstanz verantwortlich sei für die gesteigerte

¹ Diese reichen zum Teil bis ins 18. Jahrhundert zurück.

Knochenbrüchigkeit. VOLKMANN schloß sich 1882 der Ansicht von MEBES an. ENDERLEN fand 1893 bei seinen chemischen und histologischen Untersuchungen keine Veränderungen gegenüber der Norm. GRIFFITH brachte 1897 seine Abhandlung über die idiopathische Osteopsathyrose im Kindesalter. Dann war es SCHUCHARDT in Stettin, der als erster 1899 mit Hilfe seiner Röntgenuntersuchungen zu neuen Überlegungen kam. Er nahm keine Veränderung der knorpeligen Grundsubstanz der Knochen an — die 1901 von TILLMANNS wieder vermutet wurde —, er dachte an eine herabgesetzte Funktion der Zellen des Periosts, an eine periostale Dysplasie. Bei seiner 9jährigen Patientin fiel ihm die dünne Corticalis und die stark ausgeprägte Atrophie der Wadenbeine auf. Er nahm damals schon eine große Verwandtschaft der Osteopsathyrosis idiopathica mit der Osteogenesis imperfecta congenita an, die erst LOOSER 1905 zu identifizieren versuchte. LOOSER reihte unter den Begriff der Osteogenesis imperfecta die Osteopsathyrosis idiopathica als Osteogenesis imperfecta tarda ein. Eine gewisse Unterteilung beließ er, darum sprach er von der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda.

Die ersten Beschreibungen unseres heutigen Krankheitsbildes der Osteogenesis imperfecta congenita, jedenfalls der grobanatomischen Beschreibung nach, liegen vor von BORDENAVE 1763, HENCKEL 1772 und SANTIFORD 1793.

Mit Beginn des 19. Jahrhunderts wurden dann verschiedene Fälle von Mikromelie oder Kurzgliedrigkeit unter der Bezeichnung „fetale Rachitis“ oder „fetaler Kretinismus“ veröffentlicht (nach PFLUGFELDER). Man warf auf Grund grobäußerlicher Symptome die Osteogenesis imperfecta und die Chondrodystrophia fetalis durcheinander unter dem Begriff der fetalen Rachitis. Diese Veröffentlichungen reichten bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. 1843 wandte sich GUERSANT in Frankreich gegen die mangelhafte Erklärung der fetalen Rachitis. Der Holländer VROLIK aber kennzeichnete die „Osteogenesis imperfecta congenita“ 1845 als erster eben unter diesem Namen als besondere Krankheit (nach KOCH u. a.). Der Begriff der fetalen Rachitis aber hielt sich weiterhin, trotzdem schon 1857 GURLT und SÄNGER durch mikroskopische Untersuchungen nachwies, daß die Bezeichnung „fetale Rachitis“ völlig zu Unrecht bestehe. Man rechnete damals der Osteogenesis imperfecta Symptome zu, die gar nicht zu ihr gehörten, aus dieser Tatsache wird die unklare Lage verständlich. Erst KAUFMANN beseitigte 1892 die Lehre von der fetalen Rachitis endgültig. Nach den Ergebnissen seiner genauen mikroskopischen Untersuchungen teilte er den Krankheitskomplex auf in die Chondrodystrophia fetalis (hypoplastica, malacica und hyperplastica, die Bezeichnungen stammen von ihm) und in die Osteogenesis imperfecta (VROLIK).

Das Krankheitsbild der Chondrodystrophia fetalis ist angeboren, es setzt intrauterin ein und läuft meistens intrauterin ab. Unvollständige und unregelmäßige Knorpelzellenwucherungen sowie Stillstand der enchondralen Ossifikation führen zu auffallenden Verunstaltungen des äußeren Habitus mit plumpen, kurzen, verkrümmten Extremitäten, allgemeinen plumpen und harten Knochen. Eine fetale Rachitis, also eine mit der Geburt vollständig abgeheilte, mit allen für die postuterin abgelaufene Erkrankung charakteristischen makro- und mikroskopischen Befunden gibt es nicht. Nach SCHMORL tritt die Rachitis niemals vor dem 2. Lebensmonat auf, sie ist durch verschiedene äußere Faktoren bedingt, allerdings spielt eine gewisse vererbte Disposition wohl eine Rolle.

Die häufige Kombination von Rachitis mit Osteopsathyrosis idiopathica braucht nach KLOSE noch keinen ursächlichen Zusammenhang beider Erkrankungen zu bedeuten. Es reden also heute noch zu Unrecht Kliniker teilweise von dem Krankheitskomplex der „sog. fetalen Rachitis“, denn die Osteogenesis imperfecta congenita ist mit SUMITA wirklich in vieler Hinsicht als geradezu gegensätzliche fetale Erkrankung zur Chondrodystrophia fetalis zu bezeichnen.

Wie wenig man sich über das Krankheitsbild im klaren war, wie sehr man eben nach den Befunden seines Einzelfalles urteilte, das zeigt der Nomenklaturstreit, der um die Jahrhundertwende entbrannt war, und der sich trotz LOOSER noch bis heute auswirkt. Eine kurze Auswahl sei darum gebracht: „Foetale Osteoporose“ von KUNDRAT und PALTAUF (1891), „Periostale Aplasie“ von KLEBS (1898); „Congenitale Osteomalacie“ von MARCHAND; „Periostale Dysplasie“ von SCHUCHARDT (1899); „Periostale Dystrophie“ von PORAK und DURANTO (1905); „Myeloplastische Malacie“ von v. RECKLINGHAUSEN (1910) u. a. m. Da auch heute die klinischen und histologischen Befunde noch nicht vollkommen eindeutig festgestellt werden können, nimmt es nicht wunder, wenn FABERI 1932 für das Syndrom der Osteogenesis imperfecta den Namen Osteomyopathie als Vereinigung der Merkmale seines Krankheitsfalles vorschlug.

Die LOOSERSche Identifizierung der Osteogenesis imperfecta congenita mit der Osteopsathyrosis idiopathica rief ein großes Für und Wider hervor, einen Streit der Meinungen, der noch immer andauert, wenn auch die Mehrzahl der Autoren sich zur LOOSERSchen Ansicht bekennt und sie stützt und weiter ausbaut. Ich werde darauf näher im Zusammenhang mit der zu besprechenden Ätiologie eingehen.

Der englische Augenarzt EDDOWES beschrieb als erster im Jahre 1900 im „British medical Journal“ zwei Fälle mit auffallend häufigen Knochenbrüchen und „blauen Skleren“ (nach KÖNIGSFEST, FRIEDBERG u. a.). Seiner Meinung nach beruhten diese Anomalien auf einer minderwertigen Anlage des fibrösen Gewebes. Seine Veröffentlichung fand zunächst wenig Beachtung. In Deutschland war es PETERS, der 1908 als erster von „blauen Skleren“ als erblich angeborener Anomalie berichtete. Aber erst 5 Jahre später kam er auf das gemeinsame Auftreten der Osteopsathyrose mit blaugefärbten Skleren. Besonders in der ophthalmologischen Literatur Amerikas, Englands und Hollands erschienen daraufhin gleichlautende Veröffentlichungen. 1921 brachte FREYTAG darüber eine Zusammenstellung im „Klinischen Monatsblatt für Augenheilkunde“.

Der erste Fall von Schwerhörigkeit im Zusammenhang mit Knochenbrüchigkeit und Blaufärbung der Skleren wurde im Jahre 1912 von ADAIR DIGTON publiziert. Die Symptomentrias war damit aufgestellt, die zur Beurteilung des Krankheitsbildes sehr wichtig wurde. 1916 zeigte VAN DER HOEVE vor der Niederländischen Ophthalmologischen Gesellschaft einige Patienten mit familiären blauen Skleren, Osteopsathyrosis und Schwerhörigkeit. Er hatte von einer Familie 22 Personen aus 4 Generationen untersucht. Dabei fand er bei 10 Personen eine Otosklerose.

„Weil man sich noch nicht darüber geeinigt hat, ob bei der Otosklerose die primäre Affektion im nervösen oder mesodermalen Gewebe zu suchen sei, sei das gleichzeitige Auftreten der Otosklerose mit Osteopsathyrose und blauen Skleren von Bedeutung, weil es auf eine Störung im mesodermalen Gewebe hinweise“ (nach KÖNIGSFEST).

DIGTON führte die Schwerhörigkeit seines Falles auf eine „nerve deafness“ zurück.

Abgrenzung gegen andere Knochenerkrankungen.

Dem Vortragen eines noch nicht veröffentlichten Falles von Osteogenesis imperfecta tarda, mit dem ich in die eigentliche Abhandlung über das Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta eintreten werde, seien noch kurz einige Bemerkungen zur Abgrenzung gegen andere Knochenerkrankungen vorausgeschickt. Abnorme Knochenbrüchigkeit tritt symptomatisch bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen auf: Rachitis, Osteomalacie, Marmor Knochenkrankheit (ALBERS-SCHÖNBERGSCHE Krankheit), Skorbut, senile Osteoporose, Kachexie nach erschöpfenden Krankheiten, durch neurotische Atrophien, als Folge gewisser Gehirn- und Rückenmarkserkrankungen, wie Tabes, progressive Paralyse, Syringomyelie, Poliomyelitis anterior und sonstige infantile und apoplektische Lähmungen; dann bei destruierenden Tumoren: Sarkome, multiple Myelome (KAHLERSCHE Krankheit), Carcinome, Cysten, wie z. B. beim Echinococcus. Weiterhin ist an Einflüsse infektiöser Natur zu denken: Lues mit Gummata, Aktinomykose, Knochentuberkulose, Osteomyelitis. Zum Schlusse seien auch noch bekannte toxische Einwirkungen wie die chronische Phosphorvergiftung erwähnt.

Die Osteogenesis imperfecta steht mit ihrem klinisch ziemlich abgeschlossenen Bild den erwähnten Knochenbrüchigkeiten als selbständige Krankheit, wenn auch noch immer mit unklarer Ätiologie, gegenüber. Dabei kann die Unterscheidung der Osteogenesis imperfecta tarda von der Rachitis und Osteomalacie nicht immer leicht sein. Die Rachitis kann gemeinsam mit der Osteopsathyrosis die Deformierungen und Verkürzungen der Extremitäten haben. Bei der Osteogenesis imperfecta tarda tritt die Difformität jedoch mehr in den Hintergrund. Sie kommt mehr durch schlecht geheilte Frakturen. Bei der Rachitis ist die Verunstaltung ausgeprägter. Der Knochen ist bei der Osteogenesis imperfecta tarda grazil, aber hart und spröde, abnorm, brüchig, mit nicht verdickten Epiphysen und scharfen und geraden Epiphysenlinien (nach JÄGERMANN u. a.). Bei Rachitis ist der Knochen weich und biegsam, Brüche erfolgen mehr als Infraktionen, die Epiphysenknorpelzone ist verdickt (ROSENKRANZ). Die Verknöcherungslinien der Epiphysen sind im Gegensatz zur Osteogenesis imperfecta unscharf. Andere typische Rachitiszeichen, wie Offenbleiben der Fontanellen, Kraniotabes, verzögerte unregelmäßige Zahnung (nach CRONENTAL) und die Erniedrigung des Phosphorspiegels im Blutserum bei Rachitis, während er bei Osteogenesis imperfecta tarda normal ist (nach MAYER HANS), lassen eine Differentialdiagnose selbst dann zu, wenn die osteopsathyrotische Form der Rachitis (nach KLOTZ „Osteopsathyrosis rachitica“) vorliegen sollte. — Die kraniotabischen Störungen, also die Erweichungen hauptsächlich des Hinterhauptbeines bei Rachitis, sind von denen der Osteogenesis imperfecta tarda insofern verschieden, als letztere mehr entlang der Pfeilnaht, an der Schädelwölbung gelegen sind (nach CRONENTAL). Bei der Osteogenesis imperfecta congenita ist der Hirnschädel dagegen oft nur häutig, mit einigen wenigen Knocheninseln angelegt (Rachitis s. auch S. 537f.).

Osteogenesis imperfecta und Osteomalacie: Die Osteomalacie ist eine Erwachsenenkrankheit, die meistens das weibliche Geschlecht befällt, „eine Knochenerkrankung, die auf Einwirkung des bereits festen und normal entwickelten Knochens beruht“ (WETTERN nach JÄGERMANN). Nach M. B. SCHMIDT findet

sich histologisch sehr viel kalklose Knochensubstanz. Es liegt eine Kalkverarmung der Knochen, verbunden mit Atrophie und Porose vor. Die infantile Form der Osteomalacie (DE LA CAMPS) hat nach SCHMIDT eine gewisse Ähnlichkeit mit der Osteopsathyrosis. SANDORS Veröffentlichung 1921 „infantile Osteomalacie bzw. Osteopsathyrose“ weist in diese Richtung. Jedoch fehlt bei der Osteogenesis imperfecta das typische Symptom der abnormen Biegsamkeit der Knochen bei Osteomalacie.

Die Marmorknochenkrankheit zeigt zwar allmähliche Knochenverkrümmungen und abnorme Knochenbrüchigkeit auf Grund verminderter Elastizität, sie ist auch zuweilen mit Schwerhörigkeit kombiniert, bietet aber wohl differentialdiagnostisch keine Schwierigkeiten zur Osteogenesis imperfecta. Sie beginnt im jugendlichen Alter und befällt das ganze Skelet. Sie beruht auf einer allgemeinen Osteosklerose, einer Knochenverdichtung durch endostale Knochenneubildung auf Kosten der Markhöhle und Spongiosa (nach LEXER).

Die weiteren angeführten Krankheitsbilder sind durch eine genaue Anamnese differentialdiagnostisch gut von der Osteogenesis imperfecta zu trennen.

Ein Fall von Osteogenesis imperfecta tarda.

Ich hatte Gelegenheit, einen Fall von Osteogenesis imperfecta tarda seit vielen Jahren zu beobachten. Es handelt sich um einen jetzt 25jährigen Mann.

Vorgeschichte. Vater und Mutter sind gesund, unter den Vorfahren und deren Familien mütterlicherseits wie väterlicherseits ließen sich trotz genauestem Nachforschen Personen mit abnormer Knochenbrüchigkeit, blauen Skleren oder Schwerhörigkeit nicht nachweisen. Dabei waren die Männer fast durchwegs als Schmiede, Bergleute und Großbauern in körperlich exponierten Lebensstellungen in Nord- und Mitteldeutschland. Sonstige Erbkrankheiten sowie Anzeichen für Lues, Tbc. sind in der Familie nicht vorhanden. 3 ältere gesunde Schwestern sind frei von Knochenbrüchen, blauen Skleren und Schwerhörigkeit. Sie sind verheiratet, ein Kind ist gesund.

Die Mutter stürzte im 7. Schwangerschaftsmonat von einer Treppe. Seit der Zeit hatte sie starke Schmerzen im Leib; sie glaubte auch eine „harte Stelle“ an der linken Uterusseite zu spüren. Trotzdem erfolgte eine normale, rechtzeitige, schnelle Geburt (innerhalb 4 Jahren die vierte Geburt). Sehr elendes Kind, großer Kopf mit „Kopfgeschwulst“ auf rechtem Parietalhöcker. Ein Cephalhämatom kann es eigentlich nicht gewesen sein, da nach der Beschreibung die Geschwulst nicht fluktuierte, außerdem spricht der Geburtsverlauf dagegen, auch ging die sog. Geschwulst nicht nach einigen Tagen zurück, sondern „verwuchs“ sich erst mit dem allgemeinen Schädelwachstum. Eine Cephalocele kommt aus obengenannten Gründen ebenfalls nicht in Frage. Es kann sich um eine knöcherne Vorwölbung des rechten Parietalhöckers gehandelt haben, vielleicht hervorgerufen durch den Druck eines Hämatoms im Epiduralraum, verursacht durch ein Trauma, allerdings ist von Hirndrucksymptomen nichts bekannt, so daß es sich vielleicht doch nur um ein schlecht beschriebenes Cephalhämatom gehandelt haben mag. — Das mit der Flasche genährte Kind litt viel unter skrofulösen Hautausschlägen. Langsame Entwicklung, lernte etwas verspätet mit 1¾ Jahren laufen. Sonstige Krankheiten außer Knochenbrüchen: Als Kleinkind Keuchhusten, mit 3 Jahren Ohrenentzündung, mit 4 Jahren Diphtherie, Oktober 1935 Blinddarmoperation, guter und schneller Heilungsverlauf. Februar 1936 5wöchiges Kranklager wegen Nephrolithiasis rechts. Einmaliger Steinabgang nach Atropingabe (Oxalatstein). R.N. nicht erhöht (0,034%), Blutdruck 130/70. Kein Eiweiß, keine Zylinder im Urin. Nach dem Röntgenbilde konnten keine Konkreme mehr festgestellt werden. Als geheilt entlassen, mit normalem Urinbefund. Es sind bislang keine Beschwerden mehr aufgetreten.

Verlauf der Osteogenesis imperfecta tarda: Mit fast vollendetem zweiten Lebensjahr, im Dezember Sturz beim Laufen über einen hochgeschlagenen Teppich.

Bruch der rechten Tibia im unteren Drittel. Damals Feststellung der blauen Skleren. Im Dezember 1915, also mit 3 Jahren, Fall von der vierten Sprosse einer Leiter. Bruch des rechten Oberschenkels; schiefe Heilung, darum am 29. 1. 16 Operation, Incision, Redression, Knochennaht. Am 25. 2. 16 nochmals Redression. Nach der Heilung, die 7 Wochen dauerte, stellte sich eine Verdickung des Knochens an der Bruchstelle und eine leichte Verkrümmung nach außen konvex ein. Darauf bis zum 6. Lebensjahr hintereinander: Bruch des rechten Unterschenkels (Fall von Tritt mit einer Stufe), Bruch des linken Schlüsselbeines, Bruch des Mittelgliedes des vierten linken Fingers (von einem größeren Jungen beim Raufen abgedreht). Bis zum 10. Jahre erfolgte kein weiterer Bruch. Der Knabe war noch immer sehr schwächlich und klein. Dann bei einem Wettlauf Sturz auf den rechten gestreckten Arm, Splitterbruch des rechten Ellenbogengelenkes. Sehr gute Heilung ohne Komplikationen. Mitt 11 Jahren Bruch des Mittelhandknochens vom 5. Finger rechts nach einem Faustschlag. Im übrigen aber jetzt bessere Entwicklung. Der Junge spielte Fußball, fuhr Rad und schonte sich kaum. Darum auch Fahrt in die Berge im Juni 1927. Absturz beim Klettern: Komplizierter Unterschenkelbruch rechts, Operation, Knochennaht. 11 Wochen Eiterung mit Sequesterabstoßung, Wundrose. Schlechte Heilung. Komplikationen, bei ersten Gehversuchen 2mal Refrakturierung der alten Stelle im Frühjahr 1928 bei einfachem Ausgleiten. Im ganzen $\frac{3}{4}$ jähriges Krankenlager. Langes Gehen am Stock; Abstoßung kleiner Sequester aus Fistel noch 1930. Am 9. 3. 31 Rißbruch der rechten Patella (Ausgleiten bei Glatteis) mit sehr starker Blutung ins Gelenk. Bei Operation mißlang die Bohrung im brüchigen Knochen, deshalb Catgutnaht der Ligamente seitlich. Heilung erfolgte reaktionslos. Ein Röntgenbild (Abb. 1) vom 29. 4. 31 zeigt zum Teil knöcherne Vereinigung der Bruchstücke, jedoch nicht in idealer Stellung. Der Schulbesuch war erst im Juni 1931 wieder möglich mit Hilfe eines Schienenhülsenapparates. Am 12. 2. 32 bei erneutem Sturz durch Glatteis, wiederum Querbruch der Patella rechts an alter Stelle mit starkem Bluterguß. Der Operationsbericht hebt dieses Mal ausdrücklich hervor, daß der Knochen fester sei als im Vorjahre. Eine kräftige Kruppdrahtnaht war darum gut möglich. Dieses Mal gute und rasche Heilung. Am 12. 10. 32 bei Fall im Dunkeln über einen Koffer Luxatio humeri rechts und Verstauchung des rechten Fußes. Am 25. 1. 34 Sturz von hoher Steintreppe, lediglich Verstauchung des linken Fußes (kein Knochenbruch). Am 1. 2. 37 Fall von einer Steintreppe im Freien bei Glatteis: Typische Radiusfraktur rechts mit Splitterung des distalen Fragmentes. Normale ausreichende Callusbildung, große Schmerzhaftigkeit in den ersten 2 Wochen. Trotz nicht günstiger Stellung der Fragmente nach dem Röntgenbild gute und glatte Heilung und Wiedererlangung der vollen Beweglichkeit innerhalb $2\frac{1}{2}$ Monaten.

Röntgenbefunde. 25. 2. 36 Aufnahmen des Schädels occipito-frontal und seitlich, links aufliegend, zeigt eine große Schädelkalotte von normaler Form und Dicke, mäßiger Kontrastreichtum. Proc. clin. ant. und post. beiderseits vorhanden. Hypophysengrube normal, Pyramidenkonturen normal. Auffällig ist der geringe Kontrastreichtum der Pyramiden. Ein Anhalt für Frakturen am Schädel besteht nicht. Auf der seitlichen Aufnahme in der Gegend der Coronarnaht vermehrte Kalkeinlagerung.

25. 2. 36. Die Aufnahme beider Oberarmknochen zeigt einen schlanken grazilen Oberarmknochen von normaler Dicke und von geringem Kontrastreichtum. Kein Anhalt für Frakturen auf beiden Aufnahmen.

(Siehe weiterhin Abb. 1—3, S. 548—550, rechtes Knie, rechtes Fußgelenk, rechter und linker Oberschenkelknochen, Text, S. 549f.)

Weitere Untersuchungsergebnisse: Kalkspiegel im Blut Juli 1927 angeblich normal (genauer Wert nicht mehr zu eruiere). Blutcalcium am 15. 11. 32 (amb.) 13,9 mg-%; am 25. 11. 32 13,35 mg-%; am 26. 11. 32 14,96 mg-%. Nach Gaben von je 500 Einheiten Calcinosefaktor (A.T. 10) am 26. und 27. 11. 32 normale Blutcalciumwerte, und zwar am 29. 11. 32 9,76 mg-%; am 30. 11. 32 10,2 mg-%; darauf weiteres Ansteigen, am 15. 12. 32 12,2 mg-%; jetzt Gaben von wöchentlich 2mal 10 Tropfen A.T. 10 über mehrere Wochen, mit weiteren Untersuchungen des Kalkspiegels im Blut im Frühjahr 1933 mit angeblich wieder stets normalen Blutcalciumwerten (genaue Werte nicht mehr zu eruiere). Blutcalcium am 26. 2. 36 9,6 mg-%; am 5. 2. 37 9,8 mg-%. Blutbefunde: Juli 1927, November 1932, Oktober 1935 angeblich normal ohne Besonderheiten. Am 18. 2. 36 Hämoglobin 90%. Blutkörperchen rote im Kubikmillimeter 4,68 Millionen. Färbeindex 0,98. Weiße Blutkörperchen im Kubikmillimeter 9200. Blutbild: Segmentkernige 61, Eosinophile 8, Basophile

(Mastzellen) 1, Lymphocyten 30, pathol. Formen 0. — Blutsenkung: 10. 3. 36 4 mm. — Blutbefund am 12. 8. 36: o. B. — Erythrocyten 4,2 Millionen; Hämoglobin 85%. — Farbeindex 1; Leukocyten 8600. — Blutbild: Segmentkernige 48, Stabkernige 4, Basophile 1, Eosinophile 4, Lymphocyten 35, gr. Monocyten 8. — Blutsenkung 3 mm; Blutdruck 125/75. 20. 2. 36: M.T.R. negativ; M.Tbc.R. negativ.

Nervensystem. Genaue Untersuchung am 27. 11. 32, Ergebnis: intakt. — Untersuchung am 18. 2. 36: Reflexe regelrecht, Hirnnerven o. B.

Außer den schon angeführten Gaben von A.T. 10 wurde eine osteotrophe Beeinflussung mit Vigantol 1929 und 1930 versucht. — Im Kindesalter wurden als diätetische Versuche Phosphorlebertran und rohe Mohrrüben verabreicht. 1928 wurden als andere biologische Mittel intensivste Höhensonnenbestrahlung über Monate und Freiluftkuren durchgeführt.

Jetziger Befund. 162 cm großer, 67 kg schwerer Mann in gutem Ernährungszustand und befriedigendem Allgemeinzustand. Breiter, untersetzter Körperbau. Dunkelbrauner, reichlicher Haarwuchs. Schleimhäute gut durchblutet.

Augen: Bläuliche Skleren, Iris braun, Augenhintergrund normal, Sehschärfe normal, Pupillenreaktion prompt.

Zähne: Der 1. Molar links unten und die 3 Molaren rechts unten extrahiert wegen Wurzelgranulomen. Sonst ohne Besonderheiten, gut intakt (die Milchzähne sollen sehr weich und cariös gewesen sein).

Gehör: Normal. — Hals: Keine Struma, keine Lymphdrüsen, kräftig, etwas gedrunken.

Thorax: Normal geformt, seitengleich. Atemexkursionen regelrecht.

Lungen: Untere Grenzen regelrecht, gut verschieblich. Vesiculärratinen ohne Nebengeräusche.

Herz: Grenzen regelrecht, Töne rein, Rhythmus regelmäßig.

Leib: Weich, eindrückbar. Leber und Milz palpabel. Keine Druck- und Klopfempfindlichkeit. Reizlose, etwa 6 cm lange Narbe nach Appendektomie.

Skelettsystem: Keine Druck- oder Klopfempfindlichkeit.

Wirbelsäule: Leichte Rechtsverbiegung der unteren Lendenwirbelsäule, sonst ohne Besonderheiten.

Extremitäten: In der Mitte des Oberschenkels rechts vorne, etwas außenliegend, eine 20 cm lange reizlose alte Operationsnarbe. Hierselbst ist der Knochen in der Mitte im Oberschenkel verdickt und etwas nach außen abgewichen. Der Unterschenkel zeigt eine breite, 12 cm lange alte Narbe an der Außenseite über der Mitte und eine etwas schmalere, gleichlange Narbe an der Innenseite. Die Tibia weist hier eine deutliche Verdickung mit starkem Höcker auf. Das distale Tibiastück ist in der Nähe der Frakturstelle gegenüber dem proximalen etwas nach vorne verlagert. Quer über die Mitte der Patella rechts verläuft eine 10 cm lange Operationsnarbe, unmittelbar unter der Haut dieser Narbe ist ein Draht fühlbar. Das Bein ist um 3,5 cm verkürzt. Pes valgus rechts ausgeprägt, links angedeutet. Gelenke alle frei beweglich. Im übrigen keine Difformitäten.

Nervensystem intakt.

Der Patient bietet keinerlei Anhaltspunkte für eine endokrine Störung; er füllt seine geistige Tätigkeit voll aus, absolvierte auch ein rechtzeitiges und gutes Abiturium trotz seines langen Krankenzustandes. Er ist auch körperlich leistungsfähig (Wassersport, Landarbeit). Über die blauen Skleren weiß er anzugeben, daß ihre Intensität stark schwanke. Zu manchen Zeiten seien sie fast verschwunden, nach einer Woche könnten sie aber schon wieder intensiv blaugrau erscheinen, mit Zwischenstufen. Sichere Erklärungen für diese Intensitätsschwankungen können nicht angegeben werden, ebenso auch keine parallel laufenden auffälligen anderen physiologischen Ereignisse.

Es handelt sich also um einen nicht vererbten, nicht sehr ausgeprägten Fall von Osteogenesis imperfecta tarda, bei dem eine sichere Periode der Störung im Kalkstoffwechsel festgestellt wurde, die therapeutisch zu beeinflussen war.

Symptome der Osteogenesis imperfecta.

Da es über das Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda so zahlreiche Arbeiten ohne Klarheit gibt, ist es schwer, ein ganz scharfes klinisches Bild mit einheitlichen Symptomen zu schildern. Ich werde darum

auf jedes einzelne Symptom eingehen müssen mit der Erwähnung möglichst vieler Meinungen, um auf diese Art eine Übersicht zu bekommen.

In den Beschreibungen der mit Osteopsathyrosis idiopathica behafteten Patienten findet man meistens die Angaben, daß es sich von der Geburt an um schwächliche, grazile, in der Entwicklung zurückbleibende Individuen handle, oft wird die Kombination mit rachitischen Symptomen erwähnt. Im Gegensatz dazu sind einzelne Arbeiten veröffentlicht worden, in denen die Kinder vor der Erkrankung gesund und gut entwickelt waren. SCHUCHARDT, LANGE, WINKELMANN u. a. stellten die Behauptung auf, daß bei der Osteopsathyrosis der erste Bruch mitten aus der blühendsten Gesundheit aufträte, im Gegensatz zur Osteogenesis imperfecta congenita. Diese Behauptung ist unhaltbar, in der Norm finden sich Ernährungsstörungen allgemeiner Art vor Beginn der abnormen Knochenbrüchigkeit (HASZMANN und VERDINO, HOLLER, SINDLER, TAUBER, OSKAR SCHMIDT, JÄGERMANN, WIECHMANN und PAAL u. a.), nur selten liegt ein ungestörter Allgemeinzustand vor.

Nach K. H. BAUER, MICHEL, SCHEIB, BISHOP, HARMANN, KARDAMATIS u. a. kann man einen *gemeinsamen Habitus* für die mit Osteopsathyrosis Erkrankten aufstellen:

Der Kopf ist auffallend groß, er sitzt der Halswirbelsäule bisweilen „pilzförmig“ auf, d. h. das Schädeldach ist mit dem Rand der Schädelbasis über die Unterstützung der Halswirbelsäule herabgesunken (beschrieben von H. WALTER, LESNÉ und LANGLE, BUSCH u. a.).

Die erwachsenen Osteopsathyrotiker sollen meist zarte, grazile, nicht fette, sehr kleine Individuen sein, die in ihrem Temperament intelligent, geistig lebhaft, oft über ihr Alter geistig entwickelt, rege und vergnügt erscheinen (BAMBERG und HULDSCHINSKY, KIENBÖCK, SCHULTZE, PREISWERK). Die weiblichen Personen fallen dabei durch ihre Kleinheit besonders auf. Nach K. H. BAUER, DOERING, ZURHELLE, O. SCHMIDT, HARTMANN u. a. sollen sich die Patienten sogar sehr ähnlich sehen, mit müdem, schlaffen Gesichtsausdruck, intelligenten Augen in einem ovalen Gesicht, das von einer gewissen Schönheit, Gleichheit und Ebenmäßigkeit sein soll. Hände und Füße sollen immer schlank und von guter Form sein.

FRIEDBERG, CRONENTAL, ALFRED SCHWARZ u. a. erkannten diesen gemeinsamen Habitus nicht an. Nach dem verschiedenartigen Krankheitsbild ist ja auch mit einem sehr verschiedenen Habitus zu rechnen. Bei der Osteogenesis imperfecta congenita ist der Schädel oft nur als häutiger Sack mit wenigen Knocheninseln angelegt, oder man verspürt ein pergamentartiges Knistern der papierdünn angelegten Deckknochen der Schädelkapsel. — Die Tubera frontalia sind häufig vorgetrieben, der Schädel breit deformiert. Es ist klar, daß die Gesichtsbildung in solchen Fällen abhängig ist von der übrigen Schädelgestaltung. In der Skelettbildung findet man dieselben Verhältnisse vor. Häufig werden Säbelscheidenform der Tibiae und nach außen konvexe Verbiegung der Oberschenkelknochen beschrieben. Bei den kongenitalen Fällen wurden die Extremitäten meist als stark verkürzt — nicht nur als Folge von Frakturen — geschildert, während sie bei den weniger ausgeprägten Spätfällen normal proportioniert erschienen. Nach F. FUCHS (1911) ist die Zahl und Funktionsfähigkeit der Osteoblasten immer herabgesetzt (wie auch nach vielen anderen Autoren, s. später). Wenn die enchondrale Ossifikation bei noch geringerer periostaler

Knochenbildung für das Längenwachstum ausreicht, so ist der Knochen nicht verkürzt, aber er ist grazil und brüchig. Erst sekundär, entweder schon antenatal oder postnatal kann durch Frakturen und Infraktionen wohl noch eine Verkürzung erfolgen. Die zweite Art von Osteogenesis imperfecta mit primär kurzen Extremitäten liegt nach FUCHS vor, wenn die enchondrale Ossifikation neben der periostalen ebenfalls fast fehlt. Dann sind die Diaphysen sehr mangelhaft entwickelt, der Knochen wird unverhältnismäßig kurz und etwas plump, die Epiphysen erscheinen zu groß und zu breit. Nach K. H. BAUER sind an einem Zurückbleiben im Knochenwachstum die Diaphysen schuld, während das Wachstum von den Epiphysen her normal vor sich geht. Die Wirbelsäule bleibt in vielen Fällen frei von Verunstaltungen und Frakturen, oft jedoch bestehen starke Verkrümmungen, Skoliosen, Kyphosen, osteomalacische Deformierungen in Form von Fischwirbeln (SCHWARZ); der Thorax kann dem entsprechend völlig normal oder der Form der Wirbelsäule angepaßt sein, man findet häufig abgeflachte, nach unten zu faßförmig gestaltete mit aufgetriebenem Abdomen beschrieben. Nach BAUER u. a. wird die Kürze des Halses durch ein nahes Aneinanderrücken der Wirbelkörper und Dornfortsätze erklärt. Das Becken ist meistens normal gestaltet, kartenherzförmige, schnabelförmige oder schmale Formen werden öfter erwähnt, es liegen dann aber wohl mit Rachitis gepaarte Fälle vor.

Knochenbrüchigkeit.

Die Frakturen selbst erfolgen in den schweren Fällen aus den geringfügigsten Anlässen. A. SCHWARZ wußte wie viele andere von multiplen Frakturen zu berichten, die im Bett, während des Schlafens eintraten. Ein Fall zur ebenen Erde, eine gesteigerte Muskelkontraktion (beim Nießen zum Beispiel), jedes geringfügige Trauma, selbst ein Händedruck können plötzlich Frakturen herbeiführen.

Der Zeitpunkt des Beginns der Erscheinung der Knochenbrüchigkeit zeigt eine riesige Variationsbreite. Untersuchungen über den Beginn im intrauterinen Leben liegen nicht in genügender Zahl vor, um bestimmte Angaben machen zu können. Nach DIETRICH wird man das Auftreten der Krankheit oder zumindest ihr Erkennbarwerden sicherlich zu sehr verschiedenen Zeiten annehmen müssen. DIETERLE nannte als Zeitpunkt den Beginn der eigentlichen Ossifikation, LEGRY vor dem dritten Embryonalmonat. PFLUGFELDER fand 1931 nach seinen Zahnuntersuchungen als Zeitpunkt einer frühesten Schädigung die Zeit zwischen 20. und 24. Embryonalwoche,

„da die Anlagen von Eckzahn und Molaren bereits kein gutes Dentin mehr zeigten, dagegen der Schneidezahn noch einen schmalen Streifen aufwies“. Nach einer Arbeit ROESERS aber „fängt nämlich in der 20. Embryonalwoche die Dentinbildung im Milchschneidezahn an, während Eckzahn und Milchmolaren damit etwa in der 24. Embryonalwoche beginnen“.

BAUER untersuchte einen erkrankten Fetus von 7 Monaten. Aus der Art der intrauterin erfolgten Frakturen und ihrer bei der Geburt bereits erfolgten Konsolidation, aus dem Zustand des Callus kann man in einzelnen Fällen einen frühesten Beginn annehmen, der viele Wochen vor der Geburt liegen muß. Die erst nach der Geburt auftretenden Formen können bis in das hohe Alter hinein manifest werden. Weitaus am häufigsten tritt jedoch das Krankheitsbild, wie auch in meinem angeführten Falle, zwischen 1. und 2. Lebensjahr auf. TRENDELENBURG beschrieb einen Fall, bei dem die erste Fraktur mit 15 Jahren auftrat, bis zum 23. Jahr ereigneten sich dann hintereinander 16 Frakturen. ZESAS

brachte einen Fall mit 57 Jahren, HARBERS Fall wurde ohne Frakturen 66 Jahre alt. FILLAYE veröffentlichte einen Stammbaum, in dem ein Kranker mit 73 Jahren, dessen Tochter mit 34 Jahren die ersten Frakturen erlitten. Die Kinder der Tochter zeigten dann fast die ganze mögliche Variationsbreite. Bei ihnen erfolgten die ersten Frakturen im Alter von einem Monat bis zu 42 Jahren (nach CRONENTAL). A. SCHWARZ erwähnte eine ganze Reihe von selbstbeobachteten Spätfällen. Mit 30, 46 und 21 Jahren. WIECHMANN und PAAL nannten einen Fall, der mit 42 Jahren manifest wurde.

WIELAND konstruierte 1914 daraus die Theorie, daß die Osteogenesis imperfecta congenita eine sporadische, nicht familiär gehäuft auftretende Skeletaffektion sei, der die Osteopsathyrosis idiopathica als eine postnatale, von hereditären Momenten sichtlich beherrschte Erkrankung gegenüberstehe. Diese Krankheitstypisierung ist durch nichts bewiesen, denn die Zahl der Spätfälle ist zur Gesamtzahl der veröffentlichten Fälle kaum ins Gewicht fallend, außerdem handelt es sich um fließende Übergänge, denn auch bei der Osteogenesis imperfecta congenita kann man eine Vererbungskomponente nicht mehr ausschließen. Nach K. H. BAUER alternieren kongenitale und die im extrauterinen Leben manifest werdenden Formen. Im Anschluß an die zu besprechende allgemeine Ätiologie ist darauf noch näher einzugehen. Die Zahl der Frakturen, die ein Osteogenesis-imperfecta-Kranker erleiden kann, ist so verschieden wie das sichtbare Krankheitsbild selbst. Es wurden kongenitale Fälle mit 30, 40 und mehr Frakturen geboren (AKATSUKA u. a.). OSKAR SCHMIDT beschrieb einen Osteopsathyrotiker, der bis zum 19. Lebensjahr 45 Frakturen, außer zahlreichen Infraktionen erlitt. REBBELING nannte Fälle mit 25—35 Frakturen, von BLANCHARD liegt ein Fall mit 106 Frakturen vor (nach STROTE). IBRAHIM beschrieb 1923 einen 12³/₄jährigen Knaben, der schon 39 Frakturen erlitten hatte, ohne daß eine Besserung eingetreten war.

Die Heilung oder zumindest ein Verschwinden der Knochenbrüchigkeit läßt nach der Literatur wiederum alle Möglichkeiten offen. Heilungen werden oft beschrieben nach dem Alter der Pubertät, zwischen dem 17. und 20. Lebensjahr. CRONENTAL: 39jähriger Mann, der nach dem 22. Lebensjahr kaum Knochenbrüche mehr hatte; bis dahin hatte der Kranke seit seinem 3. Jahr 25 Knochenbrüche erlitten. A. SCHWARZ führte Personen an, die mit 11, 14, 18 und 26 Jahren ihre letzten Brüche hatten. O. SCHMIDT nannte drei Fälle, in denen nach dem 20., 19., 18. Lebensjahr die Bruchbereitschaft, die vorher sehr groß war, verschwand. Auch BLENCKE und LEVY berichteten von Heilungen zwischen dem 18. und 20. Jahr. Die Frage einer wirklichen Dauerheilung ist darum so schwer zu beantworten, weil in vielen Fällen das Leiden schubweise, mit Remissionen auftritt. Auch in meinem angeführten Fall gab es zwischen dem 6. und 10. Jahre, dem 10. und 15. Lebensjahre Remissionen. STEINHÄUSER, SCHWARZ, STROTE, und viele andere haben auf diesen schubweisen Verlauf hingewiesen. Die Frage, wie diese Remissionen zu erklären sind, wird wohl erst mit der Klärung der Ätiologie seine Deutung erfahren. Es können die Erscheinungen der Knochenbrüchigkeit längere Zeit hindurch über Jahrzehnte fehlen, und das Grundleiden scheint davon trotzdem nicht berührt zu werden. Vielleicht gehört hierher auch die Tatsache, daß in meinem beobachteten Falle alle Frakturen, die aus verhältnismäßig geringfügigen Traumen entstanden, in die Zeit zwischen Dezember und März fielen. In dieser Periode wuchs

vielleicht die Bruchbereitschaft durch einen verstärkten oder neu hinzukommenden Vitaminmangel.

Eine wirkliche Heilung mit röntgenologisch nachgewiesenem Festerwerden der Knochen und mit gleichzeitigem Verschwinden der blauen Skleren fand ich in der ganzen Literatur niemals ausdrücklich erwähnt. Ich hörte nur von einem derartigen Fall in der chirurgischen Universitätsklinik in Rostock im Jahre 1932, wo ein Volksschullehrer nach dem 20. Lebensjahr seine blauen Skleren verlor und sich gleichzeitig niemals wieder eine Fraktur zuzog. Sein etwa 10jähriger Sohn hatte wiederum blaue Skleren und Knochenbrüchigkeit. Die Behauptung der klinischen Heilung wird öfter einmal aufgestellt, ob es sich aber immer um eine solche handelt, möchte ich bezweifeln. So berichteten HASZMANN und VERDINO von einer klinischen Heilung eines Mädchens mit einer Osteogenesis imperfecta congenita nach einem Jahr. Das Mädchen starb mit 4 Jahren, bei der Sektion ergaben sich aber frische Frakturen. Ich kann auf die allgemein gültige Tatsache hinweisen, daß mit steigendem Lebensalter die Häufigkeit der Frakturen nach der Pubertät doch ganz erheblich abnimmt, um eben in vielen Fällen gänzlich zu erlöschen. Die Behauptung von KÖNIGSFEST, daß die Krankheit, je früher sie aufträte, um so höhere Grade erreiche, läßt sich kaum aufrechterhalten.

Die *Schmerzhaftigkeit* der Frakturen ist nach einer Autorengruppe erhöht (HASS, REBBELING, BLENCKE, KÖNIGSFEST u. a.), nach einer anderen weniger intensiv als bei gewöhnlichen Frakturen (O. SCHMIDT, JÄGERMANN, CRONENTAL u. a.). Bei meinem Patienten scheinen die Brüche in der Kindheit wenig Beschwerden gemacht zu haben, dagegen wurden die letzten Brüche alle als sehr schmerzhaft beschrieben.

Beim *Heilungsverlauf* lassen sich wiederum zwei Gruppen aufstellen; in der einen Gruppe sollen die Heilungen sehr rasch erfolgen: Bei guter Callusbildung (RUTH, RICHTER, SINGER, BLENCKE, REBBELING, TERRY, HASS, SCHOLZ) oder auch geringer Callusbildung (O. SCHMIDT) ohne irgendwelche Folgen. Dagegen steht neben vielen gleichlautenden Angaben in der Literatur (KIENBÖCK, FRIEDBERG, EWALD, DOERING, HARTMANN, GREINISH u. a.) meine Beobachtung, daß die Bruchheilung stets eine längere Zeit in Anspruch nahm, bei einer Callusbildung, die nie über der Norm lag, die man aber oft als mangelhaft bezeichnen konnte. Zwischen den beiden Ansichten, der schnellen und der verzögerten Bruchkonsolidation, die beide jeweils als charakteristisch für die Osteopsathyrosis hingestellt wurden, schob KIENBÖCK seine Ansicht, die mir nach meinen Beobachtungen als sehr wesentlich erscheint. KIENBÖCK bemerkte in einem Fall nach anfänglich kurzer Heilungsdauer und gutem Heilungsanfang spätere schwere Störungen. Es tritt (nach KIENBÖCK) zunächst eine „Scheinheilung“ auf aus periostalem Callus, die die Fraktur rasch als fest erscheinen läßt. Es setzt dann aber eine Resorption des periostalen Callus ein, die wesentlich schneller fortschreitet als die endostale Callusbildung, die weit langsamer nachfolgt. Es ergibt sich also wieder ein Lockerwerden der Frakturen, die erst nach längerer Zeit, wenn eben die Konsolidierung vom endostalen Callus aus erfolgt ist, als endgültig geheilt anzusehen sind. Röntgenbeobachtungen von KIENBÖCK, STROTE, PREISER, MATSUOKA, HARTMANN, BUSCH u. a. stützen diese Anschauung. KIENBÖCK fand (nach STROTE) bei Quer- und Schrägfrakturen nach Monaten „eine streng quer- oder schrägverlaufende schmale parallelrandige

scharf umschriebene helle Zone durch die ganze Dicke des Knochenschattens“, er deutete diese Zone derart, daß „hier die Corticalis circularär entkalkt und zum Teil resorbiert ist, daß der Knochen also eine ringförmige bzw. bandförmige Resorptionszone besitzt“. — „Die Knochensubstanz ist hier dekalzinert und zum Teil resorbiert und meist vorwiegend Markgewebe vorhanden. Erst später, kurz vor der Heilung, ist wieder mehr osteoides Gewebe und schließlich unter Verschwinden der hellen Zonen vollkommenes Knochengewebe vorhanden.“ In dieser „schweren trophischen Störung“, in der sich gesteigerte Resorptionsvorgänge mit verlangsamten Appositionsvorgängen nicht decken, glaubte er einen Gradmesser für die Floridität der Krankheit zu sehen. Die Behauptung der schnelleren Bruchheilung bezeichnete er als falsch. Mit dieser Erkenntnis lassen sich gut die Tatsachen deuten, daß einmal die Patienten nach Frakturen der unteren Extremitäten sehr schwer wieder zum Laufen zu bringen sind und zum anderen sich oft nachträglich an alten Bruchstellen, die an sich in guter Stellung, ohne Verschiebungen verheilten, wie auch in meinem Falle, Verbiegungen und Verunstaltungen herausbildeten, die eben durch vorzeitige Belastung nach der „Scheinheilung“ oder vielleicht auch schon durch bloßen Muskelzug, dem der noch nicht feste Knochen nicht widerstand, entstanden sind.

LINDEMANN seziierte 1901 einen 14jährigen Knaben, der schon mit multiplen Frakturen geboren worden war. Er fand an fast allen Frakturen der Röhrenknochen Knorpelbildungen mit Verunstaltungen, während die Scapulafrakturen eine weniger ausgebildete Knorpelbildung aufwiesen. Er erklärte sich diesen Unterschied durch die relativ gute Fixation der Schulterblätter gegenüber den Röhrenknochen mit auch intrauterin großen Exkursionen, und er ließ dabei die experimentellen Erfahrungen von GEORG KAPSAMMER¹ über die Knorpelbildung bei der Heilung von Frakturen an Hunden und Kaninchen gelten. KAPSAMMER erklärte (nach LINDEMANN):

„Das Auftreten einer Knorpelbildung bei der Heilung von Frakturen der Säuger ist kein regelmäßiges, sondern an gewisse Bedingungen geknüpft. Bei vollkommenen Frakturen, bei denen die beiden Bruchenden nahezu ideal wie positiv und negativ aneinander adaptiert sind, und wo weiter eine vollkommene Fixation derselben besteht, wie auch bei unvollkommenen Brüchen, wo diese Verhältnisse meist durch die Natur gegeben sind, findet keine Knorpelbildung statt. Sind die Bruchenden aneinander verschoben oder verschoben sie sich in dem mangelhaften Verband, so findet eine Knorpelbildung, aber nur in der Nähe der Bruchebene statt. Diese Knorpelbildung ist um so umfangreicher, je ungünstiger die eben genannten Verhältnisse sind. Das Auftreten von Knorpel bedeutet in jedem Falle eine Verzögerung der Callusbildung. Wenn wir die Technik der Beibringung einer bestimmten Fraktur und die Anlage des betreffenden Verbandes vollkommen beherrschen, können wir Callusbildung mit oder ohne Knorpelinseln erzeugen.“

Die Frakturen sind nach ihrer Entstehung durch leichteste Traumen oft keine vollständigen, ohne Zerreißung des Periosts, ohne schwere Blutungen und ohne Dislokation (O. SCHMIDT, JÄGERMANN u. a.). Ist das Trauma jedoch größer, so kommt es zu schweren Blutungen und zu schweren komplizierten Frakturen wie in meinem Falle. Sie können also recht mannigfach geartet sein. Während normalerweise die oberen Gliedmaßen eine doppelt so große Bruchneigung wie die unteren zeigen, ereignen sich bei der Osteogenesis imperfecta tarda etwa 70% der Brüche an den unteren Extremitäten. An sich ist meistens das ganze Skelet einschließlich der bindegewebig präformierten Schädelknochen bei der

¹ KAPSAMMER, GEORG: Virchows Arch. 152, 157.

Krankheit ergriffen. Durch mechanische Gründe aber treten die meisten Frakturen an den unteren Extremitäten auf, und dabei kommt nach BUSCH in erster Linie die subtrochantere Zone des Oberschenkels in Betracht. Doch kommen (nach B. ASCHNER, K. H. BAUER u. a.) auch ausgeprägte Brüchigkeiten nur eines einzelnen bestimmten Knochens vor. Nach CRONENTAL beschrieben STREBNER, HARTMANN und FILLAYE Familien, für die die Neigung bestimmter

Knochen zu Frakturen streng ausgeprägt war. BUSCH beschrieb 1930 eine Familie, in der die Mutter bis zum 4. Lebensjahr 6 Frakturen an beiden Oberschenkeln erlitt. Außerdem ereignete sich bei ihr nur noch

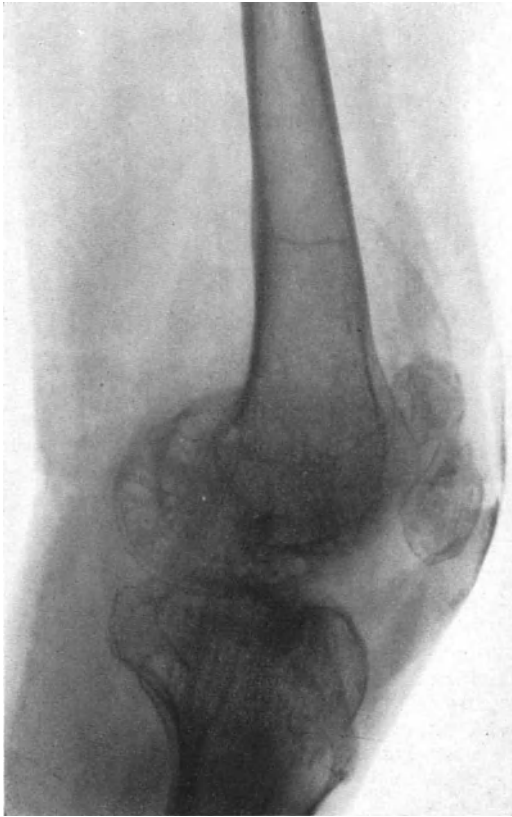


Abb. 1 a. Rechtes Knie, 7 Wochen nach Rißbruch der Patella.

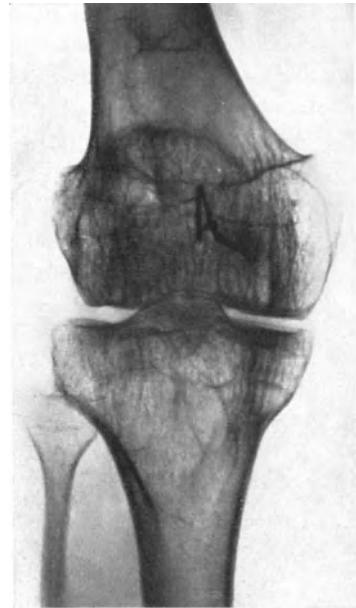


Abb. 1 b. Rechtes Knie (Patella genäht nach Refrakturiierung).

durch ein schweres Trauma eine Oberarmfraktur. Ihr 14 $\frac{1}{2}$ -jähriger Junge hatte bereits ausschließlich 12 Oberschenkelfrakturen gehabt, ihre 11jährige Tochter 10 linke Oberschenkelfrakturen und eine rechte Oberschenkelfraktur. Es handelt sich also deutlich um eine familiäre Prädilektion. BUSCH schloß daraus auf einen graduellen Unterschied in den einzelnen Skeletabschnitten oder in der Erscheinungsform der Krankheit, vergleichbar der Rachitis, die sich einmal vorwiegend an Wirbeln auswirkt, ein anderes Mal die Extremitätenknochen befällt (s. auch Osteopsathyrosis und Inaktivitätsatrophie S. 551). AKATSUKA untersuchte 1911 an einem neugeborenen Kind die Lage der an langen Röhrenknochen ausgeheilten Frakturen. Er fand, daß sie ohne Ausnahme an den Ansatzstellen starker Muskelgruppen eingetreten waren. Er führte daraus die Ursache dieser Frak-

turen auf den Zug der normal entwickelten Muskulatur auf den in seiner Konsistenz geschwächten Knochen zurück. Die meisten Frakturen überhaupt fand er in der Diaphysengegend, die nach seinen histologischen Untersuchungen auch die hauptsächlichsten Veränderungen aufwies.

In der Beurteilung der **Röntgenbilder** stimmen die Aussagen der einzelnen Autoren weitgehend überein, allerdings in Abstufungen, je nach der Schwere

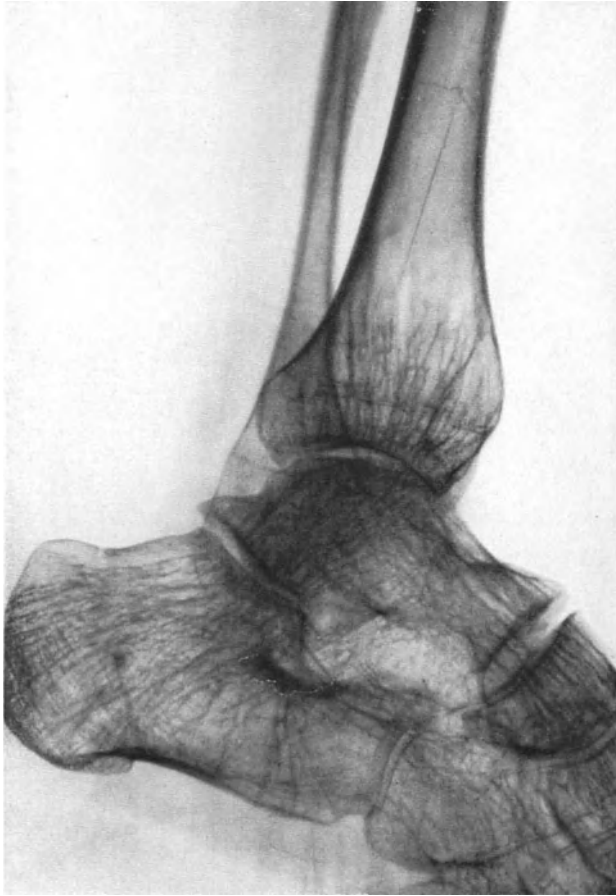


Abb. 2. Rechtes Fußgelenk.

der beschriebenen Fälle. Die Knochen erscheinen durchsichtig, mit dünnen Randschatten und spärlichen zarten Bälkchen. Der Knochenbau ist grazil, die Epiphysenlinien sind normal, scharf abgesetzt, sie zeigen in ihrem Verlauf keine Abweichungen. Die Knochenkerne erscheinen normal entwickelt. Die Corticalis der langen Röhrenknochen ist verschmälert, oft nur angedeutet, der Markraum ist dadurch meist stark erweitert; immer fällt eine weitmaschige Zeichnung der Spongiosabälkchen mit oft regellosem Geflecht auf. Die Stellen ausgeheilter Frakturen sind meistens kaum erkennbar.

Das *Frakturenröntgenbild* läßt sich gut in die Theorie von KIENBÖCK einreihen. Zunächst wird meistens ein reichlicher, oft übermächtiger, allerdings wenig kalkhaltiger periostaler Callus gefunden. — Dabei ist daran zu denken, daß die Callusbildung im Röntgenbild im Anfang und auch manchmal später

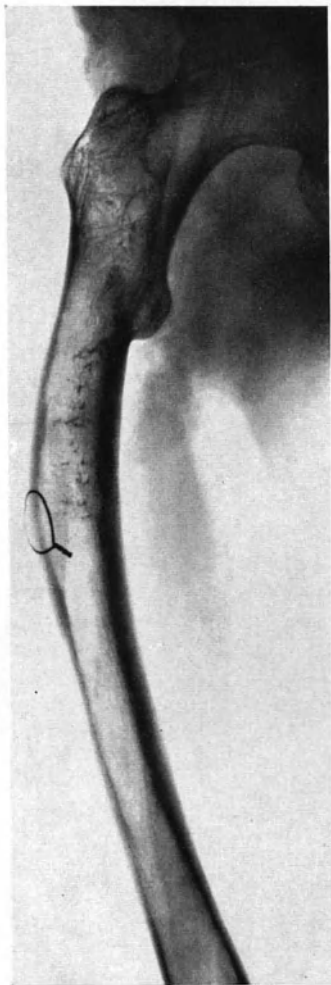


Abb. 3 a. Rechter Oberschenkel.

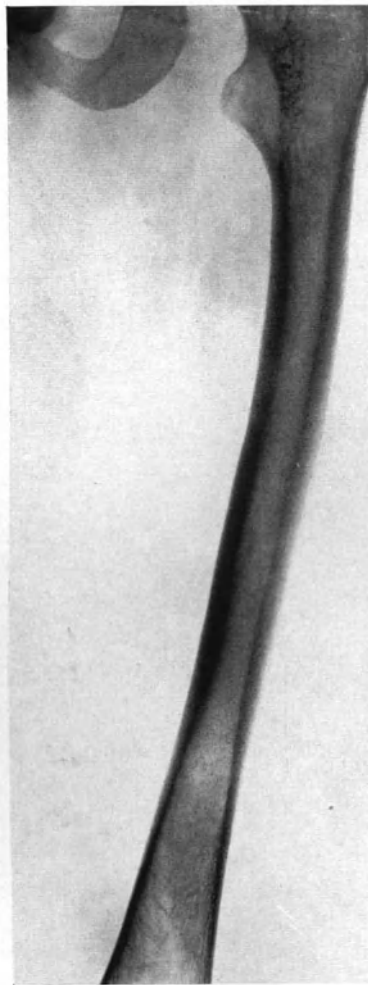


Abb. 3 b. Linker Oberschenkel.

schlecht nachweisbar ist. — Es kommt dann oft zu einer hochgradigen Callusresorption, die selbst in gesundes Gewebe hineinreichen kann, so daß später nach wirklicher Heilung oft keine Spur des Callus mehr nachzuweisen ist. Daraus wäre mit auf eine erhöhte Plastizität des Knochens vom Osteopsathyrotiker zu schließen. Sehr häufig wird ein endostaler Callus beschrieben, doch kommen diese Röntgenbefunde meistens von Frakturen mit bereits erfolgter Bruchkonsolidation.

Nach RADKE (1932) ist die Callusbildung verschieden stark, je nachdem ob sie an den Unterarmen, Unterschenkeln und Rippen oder an den Oberarm-

und Oberschenkelknochen erfolgt. In ersterem Falle sei sie im allgemeinen ausreichend, an den Femures und Humeri dagegen stark vermehrt, fast tumorartig den Knochen verdickend. Diesen Befund kann ich mit meinen Beobachtungen nicht bestätigen. Nach CRONENTAL erscheint der distal von einer Fraktur gelegene Knochen oft als wesentlich rarefizierter und porotischer als der proximale. Hierin sehe ich, verbunden mit einer deutlich vorhandenen Inaktivitätsatrophie nach Frakturen einer Extremität den Grund für das gehäufte Auftreten von Frakturen an derselben Extremität, wie es für meinen Fall gilt, in dem man das rechte Bein als besonders geschwächt ansehen muß. Die beige-fügten Röntgenaufnahmen, die alle aus einer Periode stammen, in der die Inaktivitätsatrophie deutlich wirksam war, geben davon ein gutes Bild. Auf der Knieaufnahme und der Aufnahme des Fußgelenkes treten die noch erhaltenen Bälkchen und die Randschichten als feine, wie mit einem Bleistift gezogene Striche hervor. Das Röntgenbild wirkt durchsichtig-glasartig, die Corticalis ist verschmälert, und im Oberschenkel fallen einzelne fleckförmige Aufhellungen der Knochenschatten auf. Das ist das Bild eines osteopsathyrotischen Knochens, verbunden mit Knochenatrophie, denn die anderen Extremitäten zeigen auf den Röntgenaufnahmen bei weitem nicht dasselbe Bild. — JÄGERMANN beschrieb 1931 einen Fall, bei dem die Röntgenbilder der oberen Extremitäten normal erschienen, während die unteren Extremitäten und das Becken typische Röntgenbilder ergaben. HOFMANN, FREITAG, BLENCKE, CROCCO und LIPSCHÜTZ berichteten von normaler Corticalis, sie bezeichneten die Knochen höchstens als abnorm schwächig. Nach BAUER ist das System der Knochenbälkchen zwar angedeutet, doch die Bälkchen selbst sind so stark verschmälert, daß sie nur ein feines Netzwerk unregelmäßiger Linien darstellen. Der Knochen ist zwar viel weniger dicht gebaut, doch gut verkalkt. MALER sah auf Grund seiner röntgenologischen Studien bei der Osteogenesis imperfecta tarda als bezeichnend Kalkarmut und Atrophie; auch HERMANN erklärte die minderwertige Dichtigkeit und die schlecht ausgebildete Corticalis durch einen Mangel an Kalksalzen. Von den Autoren, die ähnliches wie das von mir Geschilderte fanden, möchte ich erwähnen: AXHAUSEN, SCHUCHARDT, HASS, MEYERHOFER, A. SCHWARZ, GLOYE, SINGER, TRENDELENBURG u. a. — Von STENVERS stammt ein sehr abweichender röntgenologischer Befund. Er beschrieb (nach KÖNIGSFEST) die Epiphysen von Tibia und Femur als aufgeblasen und von grober schaumartiger Struktur, dazu eine abnorm dicke Compacta und nur einen schmalen Spongiosaum. Vielleicht handelte es sich dabei um einen Folgezustand von zahllosen Frakturen mit abnorm starker Callusbildung.

Bei der Beurteilung der vorliegenden **histologischen Untersuchungen**, die ein buntes Bild in ihren verschiedenen Befunden bieten — steht doch noch immer zur Diskussion, ob es sich um eine Dys-, Hypo- oder normale Funktion der Osteoblasten handelt, die mit oder ohne Hyperfunktion der Osteoclasten gepaart sein kann —, gilt es zu bedenken, daß sich die Unterschiede in den gefundenen Ergebnissen zum Teil erklären lassen aus der Verschiedenheit des Materials. Es ist zu berücksichtigen, ob es sich um Präparate handelt, die aus einem Frakturengebiet oder einem weniger ergriffenen Knochenabschnitt stammen. Auch ob das Material von lange bettlägerigen Kranken oder Leuten mit mehr normalen Funktionen oder sogar von Kleinkindern gewonnen wurde, ist wohl zu bedenken, dann, aus welchen Knochen und welchen Knochenteilen

die Präparate genommen wurden, ob sie entkalkt oder unentkalkt waren. Nach POMMER kann man die Verschiedenheit vieler mikroskopischer Befunde durch Stauungs- und Reizungswirkungen benachbarter Bruch- und Callusstellen erklären. Berücksichtigt man diese Punkte, soweit man es kann, so kommt man doch zu einer gewissen Übereinstimmung der meisten Ansichten, daß nämlich eine ungenügende Tätigkeit und Anlage der Osteoblasten vorliegt. Sie erscheinen entweder funktionsuntüchtig bei normaler Zahl, oder sie sind vermindert oder fehlen überhaupt. Diese Störung in der Funktion oder auch Zahl der Osteoblasten führt eine mangelhafte enchondrale und auch periostale Knochenbildung herbei. Gerade die histologischen Befunde sind zur Identifizierung der Osteogenesis imperfecta congenita mit der Osteopsathyrosis immer wieder herbeigeht worden.

Zunächst einige Literaturangaben¹:

Untersuchung unentkalkter Präparate (Angaben über Kalkablagerung im Knochengewebe): AXHAUSEN, BAMBERG und HULDSCHINSKY, BAUER, MICHEL, SCHEIB, FUCHS (Kopfskelet).

Verminderte Zahl: Mit verändertem Aussehen, dürtigen, platten oder dicken, unreifen Formen der Osteoblasten, meist ohne epithelartige Anordnung und ohne neugebildete osteoide Säume: HENNESSY, KRATZEISEN, LOOSER, v. RECKLINGHAUSEN, WINKELMANN, FUCHS, LINDEMANN, DIETRICH, HILDEBRAND, MICHEL, SCHEIB, HARBITZ.

Ausreichendes Vorliegen von Osteoblasten: GORDON, BUDAY (Vermehrung und Stauung), STILLING (keine Veränderung).

Vermehrte Zahl der Osteoclasten: LINDEMANN, AKATSUKA, HARBITZ (sehr reichliche Osteoclasten).

Untersuchung der Odontoblasten: BAUER, HAUBACH, KRATZEISEN, BIEBL, PFLUGFELDER.

Der Knorpel ist nach fast allen Autoren regelrecht gestaltet. WINKELMANN hatte den „Eindruck, als sei er auf einer verhältnismäßig frühen Entwicklungsstufe verharrt“. Nach K. H. BAUER zeigen die Knorpelzellen im Gegensatz zu gesunden Fällen gleichen Alters spindelige Formen und Kapselbildungen.

Die Wachstumslinien zeigen (nach WINKELMANN) Veränderungen, die als normalerweise auch auftretende Besonderheiten (Gefäße zwischen Epi- und Metaphyse) oder die am Knochenschaft ausgebildeten Umgestaltungen (Eingengung und dadurch welliger Verlauf oder Umgreifung durch eine „Periostkralle“ als Begleiterscheinung der Frakturen) erklärt werden können.

Die vom Periost ausgehende *Osteogenese* bildet gegenüber der Norm an Menge zu wenig Knochen. An einigen Stellen kann sie bei ausgeprägten Fällen ganz fehlen (FUCHS, WINKELMANN u. a.). Anzeichen für eine gesteigerte Resorption sind meistens nicht vorhanden (nach LINDEMANN u. a. gesteigerte Resorption). Das Periost als solches ist im allgemeinen normal gebildet. Nach STILLING u. a. ist die periostale Osteogenese etwas besser als die enchondrale Knochenbildung.

Hier vermögen die Osteoblasten meistens nicht genug Knochengewebe zu bilden. Knorpelreste werden gefunden, doch meistens erfolgt die Resorption der Knorpelgrundsubstanz regelrecht. Beide Knochenbildungsarten sind gestört, bei der Spät- wie Frühform fehlt lamellär gebauter Knochen meistens weitgehend. Er ist oft ersetzt durch einen geflechtartigen Knochen, der mengenmäßig und in seiner Qualität unzureichend erscheint. Der Hauptgrund wird meist in einer Störung der Funktion der nicht genügend vorhandenen, unregel-

¹ Nach WINKELMANN ergänzt.

mäßig angelagerten Osteoblasten von oft eigenartiger Form gesehen. Nach HENNESSY, WINKELMANN u. a. leidet die vorhandene Knochensubstanz nicht an Kalkmangel, auch ist die Art der Kalkablagerung regelrecht.

Das **Markgewebe** erscheint vorwiegend faserig, teils ist Lymphoidmark vorhanden. Die arteriellen und venösen Bluträume sind normal gefüllt, nach CRONENTAL wird das Knochenmark als arm an Blutgefäßen und Capillaren beschrieben. An den Bruchstellen zeigen sich eigenartige Zellhaufen und Blutungen, die die Markräume hämorrhagisch verändern. Vorhandenes freies Eisen und zahlreiche Mikro- und Makrophagen sind als Folgeveränderungen der traumatisch entstandenen Blutungsherde (nach POMMER) oder auch durch den starken physiologischen Blutzerfall beim Neugeborenen (nach WINKELMANN) zu erklären. Von LOOSER, BAMBERG und HULDSCHINSKY und auch WINKELMANN wurde eine „körnig-krümelige“ Verkalkungsweise der neugebildeten Knochensubstanz erwähnt. Nach WEIDENREICH („das Knochengewebe“) „fängt die Verkalkung des Gewebes, das die Vorstufe des Knochengewebes darstellt, immer in Form einer feinkörnig-krümeligen Ausfällung von Kalksalzen an“ (zit. nach WINKELMANN). Darum sind diese Befunde nicht bedeutungsvoll.

Der **Bindegewebsknochen** des Schädels zeigt Knochenbälkchen, ähnlich denen der Röhrenknochen mit unvollständiger Gestaltung. Die Knochenbildung steht bei Frühfällen in den ersten Anfängen, zumindest ist sie zurückgeblieben. Die Osteoblasten bilden nur sehr unvollkommen die Knochenkörperchen.

K. H. BAUER, der aus seinen allgemeinen histologischen Befunden an einem 7 Monate alten Fetus die Theorie von der „Mißbildung des gesamten Stützgewebes“ aufstellte, fand bei der Untersuchung des **Zahnsystems**: normal gebildete Zahnsäckchen, Schmelzzellen und einen normalen Schmelz der Epithelscheide. Die Pulpa dagegen beschrieb er als außerordentlich zahlreich mit ungenügender Fibrillenbildung. Die Odontoblasten ließen eine ordentliche Schichtung vermissen, sie lagen wirr und regellos, ohne die charakteristische Bildung der TOMESSchen und Dentinfasern. Das Dentin selbst erschien ihm fleckig, mit zahlreichen Zelleinschlüssen, in der Gesamtheit krümelig-schollig. HAUBACH kam (nach STROTE) bei seinen Untersuchungen am Zahnsystem eines Osteopsathyrotikers fast zu den gleichen Ergebnissen. KRATZEISEN dagegen fand an den Zahnsystemen seiner beiden Fälle keine pathologischen Befunde. Die Untersuchungsergebnisse von BIEBL — er untersuchte zwei Feten, die mit Osteogenesis imperfecta behaftet waren — und später PFLUGFELDER (1931) stehen der BAUERSchen Auffassung entgegen. Beide fanden an ihren untersuchten Zahnkeimen einen regelmäßigen Zyklus von abwechselnd gut und schlecht verkalkten Schichten. Bei PFLUGFELDER zeigte der frühest angelegte Zahn sogar einen Streifen gesunden Dentins, der an den später angelegten Zähnen fehlte. Daraus versuchte er, wie schon angeführt (s. S. 544), den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Krankheit festzustellen. BIEBL kam dadurch zu seiner Intoxikationstheorie; er nahm eine periodisch wirkende Schädigung besonders an knochen- und dentinbildenden Zellen an. — Es wäre zu wünschen, daß in dieser Hinsicht weitere Untersuchungen folgen würden, denn nach PFLUGFELDER, BAUER und BIEBL kann man die Odontoblastentätigkeit ohne weiteres als Indicator für die Osteoblastentätigkeit verwenden. Man kann also (mit PFLUGFELDER) „Beginn und Ablauf der Erkrankung ganz einfach ablesen . . .“

denn hier fällt jede Verfälschung des Resultates durch nachträgliche Osteoclasten-tätigkeit, die beim Knochen nicht sicher auszuschalten wäre, fort“.

Von den drei Kardinalsymptomen der Osteogenesis imperfecta gilt es nun, nach der Knochenbrüchigkeit die blauen Skleren und die Schwerhörigkeit zu besprechen.

Die blauen Skleren

kommen häufiger als die Knochenbrüchigkeit und diese wieder wesentlich häufiger als die Schwerhörigkeit zur Beobachtung. FUSC erfaßte die Verteilung zahlenmäßig an einem Material von 60 Familien mit nachgewiesener erblicher Form der Osteopsathyrosis. Es handelte sich um 186 männliche und 189 weibliche, im ganzen 392 kranke Personen. — Davon hatten

Blaue Skleren insgesamt	370
Knochenbrüchigkeit insgesamt	219
Schwerhörigkeit insgesamt	93
Blaue Skleren allein	142
Knochenbrüchigkeit allein	9
Schwerhörigkeit allein	11
Blaue Skleren und Knochenbrüchigkeit	148
Blaue Skleren und Schwerhörigkeit	20
Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit	2
Blaue Skleren, Schwerhörigkeit und Knochenbrüchigkeit	60

KÖNIGSFEST versuchte eine Erklärung dieses verschiedenen Auftretens damit zu geben, daß er eine von vielen Autoren angenommene Alteration des mesodermalen Gewebes zugrunde legte.

„Wenn Skleren, Knochen und Felsenbein kongenital schlecht angelegt sind, so imponiert von diesen drei Faktoren die blaue Sklera derart, daß sie ohne weiteres festgestellt wird, während die Osteopsathyrosis einer äußeren Ursache bedarf, um zur Geltung zu kommen, und die Alteration im Felsenbein derart lokalisiert sein muß, daß sie irgendeine Form von Schwerhörigkeit verursacht, um wahrgenommen zu werden.“

Doch treten blaue Skleren ja nicht nur bei den nachgewiesenen Formen der erblichen Osteopsathyrosis auf. Es sind vielfach Fälle mit abnormer Knochenbrüchigkeit ohne nachweisbare Vererbung beschrieben worden und darunter eine Reihe mit der ausdrücklichen Feststellung der Kombination mit blauen Skleren (GUTZEIT, STROTE, HUNTER, RUTTIN, OSTHEIMER, FOCKEN, KÖNIGSFEST, wie auch mein Fall). Nach STEINHÄUSER u. a. ist die Blaufärbung der Skleren nicht allein ein feststehendes Charakteristikum der Osteopsathyrosis. HOFFMANN und TERRIEN beschrieben blaue Skleren bei der Osteomalacie und Osteoporose. Wenn sie bei dunkelhaarigen Personen in leichten Graden festgestellt werden, müssen sie in den Bereich des Normalen gerechnet werden. Den Ophthalmologen waren (nach KÖNIGSFEST) die blauen Skleren ohne Zusammenhang mit der Osteopsathyrose als Cyanosis und Melanosis bulbi schon vor EDDOWES bekannt. Nach STROTE beschrieb v. AMMON bereits 1836 tiefblaue Skleren bei einem Fall von angeborener Blindheit durch Augenwassersucht. Bläuliche Skleren können sicherlich als Stigma bei verschiedenen sonstigen Degenerationen angesehen werden. Bei Herz- und Gefäßkranken kann als Ursache eine abnorm starke Blutfülle des Uvealtractus vorliegen. Beim gemeinsamen Auftreten der blauen Skleren mit der Osteopsathyrosis ist aber immer an einen ursächlichen Zusammenhang zu denken. Bei der Osteogenesis imperfecta congenita ist bis in die neueste Zeit weniger auf dieses Symptom geachtet worden, es fehlen

jegliche Angaben darüber bei vielen veröffentlichten Fällen (LINDEMANN, GÖTZ, FAHR, GRÄVINGHOFF u. a.). Zwar ist das häufige Auftreten von bläulichen Skleren bei gesunden Neugeborenen in der Wertung dieses Symptoms bei der kongenitalen Osteogenesis imperfecta zu berücksichtigen (LÖHLEIN, MERKEL und KALLIUS), aber man darf bei der weiteren Prüfung der Zusammenhänge im Krankheitsbild diese Erscheinung nicht mehr übersehen. K. H. BAUER, WINKELMANN, RUTH RICHTER u. a. erwähnten sie ausdrücklich. Die Behauptung von F. SCHWARZ, daß man bei der Osteogenesis imperfecta congenita im Gegensatz zur Osteopsathyrosis so gut wie nie blaue Skleren fände, ist nicht zutreffend. Ebenso wenig ist es aber auch die Feststellung von CRONENTAL, daß die Osteopsathyrosis niemals ohne die Kombination mit blauen Skleren aufträte. W. MENKHOF, F. SCHWARZ veröffentlichten anderslautende Fälle. HOLCOMB beschrieb 1931 sogar eine Osteopsathyrotikerfamilie durch 5 Generationen, in der die blauen Skleren fehlten. Das Zustandekommen der blauen Skleren läßt sich dahin erklären, daß im allgemeinen die Uvea durch eine abnorm dünne Sklera hindurchscheint. — Histologische Untersuchungen von BUCHANAN (1903), PETERS, HAY (1907), FREITAG, TYRON u. a. genügen vollauf zur Erklärung der Ursache der blaugefärbten Skleren. BUCHANAN fand an einem enukleierten Auge eines 9jährigen Knaben die Dicke der Sklera auf ein Drittel und die der Cornea auf die Hälfte reduziert. Weiterhin fand er einen starken Mangel an Stützfasern, die er für die Veränderung der Sklera anschuldigte. PETERS sprach von dem Durchscheinen eines reichlich entwickelten Pigmentlagers durch eine abnorm dünne Sklera. Auch nach HAY, der Augen mit stellenweise blauer Sklera untersuchte, waren die betreffenden Stellen der Sklera ungewöhnlich dünn. BRONSON und VOGT dagegen stellten keine Verdünnung der Sklera fest. Sie beschrieben eine erhöhte Transparenz mit einem Durchscheinen des Pigments der Chorioidea. VOGT sprach von einer pathologischen Herabsetzung der Opazität, er konnte in zwei Fällen keine Verdünnung feststellen; er sah die Blaufärbung als Beugungsphänomen an. VAN DER HOEVE und DE KLEYN — sie setzten sich auch für eine abnorme Dünne der Skleren ein — untersuchten eine ganze Reihe von Augen mit blauen Skleren; es wurde niemals ein Staphylom festgestellt. Nach MULLOCK-HOUVER (angeführt bei KÖNIGSFEST) bildet das Fehlen einer Ektasie bei verdünnten Skleren einen Beweis für die Annahme, daß die Aderhaut den intraokulären Druck trägt. Im allgemeinen ergeben sich aus den blauen Skleren keine Beeinträchtigungen der Sehfunktion. Die Augenhintergründe wurden, wo sie erwähnt sind, als normal befunden. Es können sich allerdings auch kongenitale Defekte des Auges vielerleiart mit blauen Skleren kombinieren. FRIEDBERG berichtete von Defekten mesodermalen und ektodermalen Ursprungs: Cataracta zonularis (ektodermales Gebilde), Embryotoxon, FUCHSSches Kolobom, Keratoconus und Mikrocornea. Nach CRONENTAL ist als Kombination mit blauen Skleren außerdem irregulärer Astigmatismus und Farbenblindheit zur Beobachtung gekommen.

Zur Erklärung der Zusammenhänge zwischen der abnorm dünnen Sklera und ihrem Mangel an Stützfasern und der Osteogenesis imperfecta ist etwas im voraus aus der noch zu besprechenden Ätiologie zu bringen. Man beobachtete zunächst nur das gemeinsame Auftreten der Symptome, hatte jedoch keine wirkliche Erklärung für die Zusammenhänge. Erst im Jahre 1915 suchte HOFMANN (nach STROTE) das Zusammentreffen aus der Entwicklungsgeschichte zu klären. —

Die Sklera stellt das Stützgewebe des Auges dar, das sich — wie der Knochen als Stützgewebe des Körpers — aus dem Mesenchym bildet wie das gesamte Stützgewebe des Embryos.

Einen deutlichen Zusammenhang von Sklera und Knochen zeigen uns die knorpeligen oder knöchernen Umwandlungen der Skleren der Fische, Eidechsen, Schildkröten und Krokodile; die Vögel weisen einen Skleralring auf, der aus kleinen Knochenbälkchen besteht. Es geht also klar aus diesen phylogenetischen Zusammenhängen zwischen Sklera und Skeletsystem hervor, daß beide Symptome im Zusammenhang auftreten können. Im wirklich ausgeprägten Krankheitsbild ist der Grad der Schwere der einen Affektion durchaus kein Maßstab für die Schwere der anderen, oft treten ja blaue Skleren auf, ohne daß von einer Knochenbrüchigkeit gesprochen werden kann, und weniger häufig allerdings findet man Knochenbrüchigkeit ohne blaue Skleren. BUSCH, F. SCHWARZ u. a. sind gegenteiliger Ansicht. Nach ihnen wird das Auftreten blauer Skleren als Zeichen eines stärkeren Grades einer Entwicklungsstörung des Stützgewebes aufgefaßt. Dagegen spricht meine Beobachtung der Intensitätsschwankungen, die sich vielleicht aus Blutdruckschwankungen oder Schwankungen in der allgemeinen Ernährungslage deuten läßt; vielleicht gewinnen auch die Untersuchungen von VOGT in diesem Zusammenhang an Bedeutung. Entwicklungsgeschichtlich kann sich die Ausbildung der Zellen äußerst verschieden gestalten. Nach RUTTIN können beide Symptome von Anfang an nebeneinander bestehen, nur während das eine früh in Erscheinung tritt, bedarf das andere erst eines weiteren Anlasses. Oder anfänglich können beide Symptome gleichwertig angelegt sein, plötzlich kann dann das eine ohne einen für uns erkennbaren Grund in der Entwicklung zurückbleiben, während das andere sich ungestört weiter entwickelt. BERNEAUD beobachtete (nach FUSS) einen Stammbaum, in dem einmal bei Erhaltenbleiben der Osteopsathyrosis die blauen Skleren verschwanden, in einem anderen Fall von BERNEAUD schwanden die blauen Skleren, und Knochenbrüchigkeit trat auf. In 3 Stammbäumen mit Osteopsathyrosis (nach FUSS) wurde das Neuauftreten blauer Skleren in der neuen Osteopsathyrotikergeneration angegeben (WIRTH, TAKAHASHI, VAN DER HOEVE und DE KLEYN), Befunde, die gut in die vorhergehende Annahme passen. Die verschiedenen Manifestationsschwankungen kommen vielfach (nach FUSS) im gleichen Stammbaum nebeneinander vor (CONLON, DIGHTON, BURROWS u. a.). Jedenfalls treten beide Symptome oft zusammen auf, jedoch müssen sie es nicht. — HERMANN veröffentlichte (nach CRONENTAL) einen Familienstammbaum, in dem sich durch 5 Generationen bei 31 Individuen blaue Skleren ohne abnorme Knochenbrüchigkeit bei kleinem Körperbau fanden —, immerhin spricht das Auftreten eines Symptomes für den Verdacht des Vorhandenseins auch des anderen.

Eine Beobachtung von AVIZONIS ist in diesem Zusammenhang von Wichtigkeit. Er erfuhr von einem 23jährigen Mann mit typisch blauen Skleren und Knochenbrüchigkeit, daß die Skleren in der Kindheit normal gewesen sein sollen, und erst vom 16. Lebensjahr ab das Weiße der Augäpfel allmählich ins Blau übergegangen sei. Wenn bei der Blaufärbung der Skleren eine abnorme Verdünnung derselben vorliegt,

„so ist ein derartiger Vorgang, also ein allmähliches Verschwinden und Dünnerwerden von Skleralgewebe durch eine Mißbildung in der ersten Keimanlage nur schwer zu erklären“. (Nach STEINHÄUSER.)

Doch sind wohl derartige Ausnahmefälle in ihrer praktischen Bedeutung nicht zu überschätzen.

Die Schwerhörigkeit,

die häufig vergesellschaftet mit der Osteopsathyrose und den blauen Skleren auftritt, wurde nach VAN DER HOEVES und DE KLEYNs Untersuchungen 1918 öfter als durch viele Generationen vererbte Kombinationsanomalie beschrieben (BLENCKE, BRONSON, FREYTAG u. a.). Wie von den Ophthalmologen GROENOUW und FRANCESCHETTI (nach FUSS) für die isolierten blauen Skleren ein dominantes Erbleiden angenommen wurde, so ist auch von der Schwerhörigkeit (Otosklerose) allein ein erbliches Erscheinen bekannt (VERSCHUER, HAMMERSCHLAG, KÖRNER), nach BAUR-FISCHER-LENZ wurde durch ALBRECHT auch bei erblicher Labyrinth-schwerhörigkeit ein dominanter Erbgang gefunden. Nach TANTURRI, FRIEDBERG und BIGLERS wurden innerhalb einer Familie Patienten mit labyrinthärer Erkrankung und Patienten mit typischer Otosklerose gemischt gefunden. Dieses Alternieren innerhalb einer Familie ist eine Stütze für die Ansicht von J. BAUER und C. STEIN (nach FRIEDBERG), daß die Otosklerose und die labyrinthär-degenerative Schwerhörigkeit auf der gleichen genotypischen Grundlage beruhen. Nach STROTE fanden VAN DER HOEVE und DE KLEYN als Ursache teilweise eine schwere Otosklerose und sekundär, in den ganz schweren Fällen ein Labyrinthleiden. ASCHNER und ENGELMANN wiesen auf die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen Otosklerose (herdförmige otosklerotische Veränderungen im Felsenbein) und labyrinthärer Schwerhörigkeit hin. Sie glaubten darum an die Möglichkeit, daß die Schwerhörigkeit als Symptom bei Kranken mit Osteogenesis imperfecta primär immer auf Veränderungen im Felsenbein beruhen könnte. RUTTIN kam durch seine histologischen Untersuchungen zu der Ansicht, daß es sich in den meisten Fällen um sichere Otosklerose handele und nur in vereinzelt Fällen eine Schwerhörigkeit vorläge (nach KÖNIGSFEST). — VOORHOEVE fand 4 Fälle mit labyrinthärer Erkrankung. KOMPANEJETS stellte bei 3 Fällen eine labyrinthäre Affektion mit oder ohne Otosklerose fest.

BLENCKE war wie auch RUTTIN, der Ansicht, daß die Schwerhörigkeit erst in späteren Jahren, im „Aufbrauchsalter“, manifest werden könnte. Nach BLENCKE und RUTTIN ist das Organ minderwertig angelegt, oder die Alteration des inneren Ohres bzw. des Nerven ist durch uns sichtbare Vorgänge im Knochen bedingt (nach STROTE).

STENVERS stellte röntgenologisch eine ausgesprochene Veränderung des Felsenbeines fest. In seinem Fall traf eine klinische Sklerose mit einer dichten Kalkablagerung um das Labyrinthärsystem zusammen. KÖNIGSFEST glaubte, die Entstehung dieses Befundes durch alte Frakturen des Felsenbeines — auch FISCHER beschrieb fetale Felsenbeinfrakturen — deuten zu können. Nach TANTURRI findet man bei den Patienten endokrine Störungen, er glaubte daher an einen Zusammenhang zwischen Knochen- und Ohrenkrankheit und Dysendokrinie, er sprach von dystrophischen Krankheiten aus biochemischen Störungen (s. auch Ätiologie).

LEICHER stellte in 75% der Fälle von Otosklerose eine Herabsetzung des Blutkalkspiegels im Zusammenhang mit innersekretorischen Vorgängen fest. Nach MEYER, WITTMAAK, FREY, HAMMERSCHLAG, ALEXANDER u. a. ist auf Grund histogenetischer Untersuchungen die Bedeutung des konstitutionellen

Momentes am hervorstechendsten. Nach FRIEDBERG kann eine der hereditären labyrinthären Schwerhörigkeit zugrunde liegende Degeneration der Hörnerven (also eine ektodermale Störung) nicht durch eine Minderwertigkeit des Mesenchyms erklärt werden.

Es besteht nach meiner Meinung auch die Möglichkeit einer mechanischen Erklärung im Einzelfall durch Deformierungen des knöchernen Schädels bei der Osteogenesis imperfecta im Sinne der schon beschriebenen „Pilzform“.

H. BOLTEN beschrieb zwei Fälle mit Otosklerose aus Familien mit blauen Skleren, bei denen mit vasomotorisch-trophischen Veränderungen vorwiegend neuropathische Störungen vorlagen. Nach TANTURRI sollte in jedem Fall von Osteogenesis imperfecta eine sorgfältige Untersuchung des Ohres durchgeführt werden,

„weil man latente Störungen des cochlearen Apparates, und besonders des vestibulären, feststellen kann“.

Er faßte die Störungen als neuro-sensorielle im Bereich des inneren Ohres (ampulläre Unerregbarkeit) auf, die mit großer Wahrscheinlichkeit von „otosklerotischen Herden in atypischem Sitz“ abhängen.

Beobachtete Störungen bei Stoffwechsel-, Blut- und Nervenuntersuchungen.

Vollständige *Stoffwechseluntersuchungen* sind an Osteogenesis-imperfecta-Kranken sehr wenige durchgeführt worden. Man findet wohl hier und dort erwähnt, daß der Stoffwechsel keine anormalen Werte aufgewiesen hätte, ohne daß dem aber wirklich genaue Untersuchungen zugrunde liegen. Nach BUSCH beschrieb H. RAU einen Fall mit einer Erhöhung des Grundumsatzes um 30%; VALLERY-RADOT und PASTEUR aber fanden bei einer 36jährigen Patientin eine Verminderung des Gesamtstoffwechsels um 11,2%. STEINER wies in einem Fall eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel nach. Nach BUSCH sprechen diese Befunde für eine Störung der inneren Sekretion. O. SCHMIDT stellte 1900 bei einem 7jährigen Knaben umfassende Stoffwechseluntersuchungen an, die keine bemerkenswerten Resultate brachten. TAKAHASHI fand 1925 bei mehreren Kranken einer Familie vermehrte N- und Ca-Ausscheidung durch den Harn, verminderte Zuckertoleranz und positiven Chvostek.

1933 brachten HASZMANN und VERDINO genaue Stoffwechselbestimmungen und Untersuchungen an zwei Kindern mit Osteogenesis imperfecta congenita heraus. Es handelte sich um einen akuten Fall eines Jungen, der zwischen 2. und 6. Monat untersucht wurde, und einem 3jährigen Mädchen, das angeblich nach vollendetem 1. Lebensjahr eine klinische Ausheilung erlebte. Sie fanden im ersten Falle in der Ca-, Mg- und P-Bilanz keinen Anhaltspunkt für einen rachitogenen Stoffwechsel, es kam in allen Fällen zu einer normalen Retention. In den Harnausscheidungen waren Ca-, Mg- und P-Gehalt normal; Na und Cl waren stark erniedrigt (Na = 50—100 mg in 100 ccm Harn, normal 300 mg; Cl = 90—150 mg in 100 ccm Harn, normal 200 mg). Im zweiten Fall fanden sie eine negative Ca-Bilanz und eine deutliche Mg-Retention. Es ergab sich also im Stoffwechsel ein ausgesprochener Antagonismus zwischen Ca und Mg. Nach den Verfassern schien es infolge der zu starken Ausscheidung von Ca durch den Stuhl zu einem vermehrten Ansatz von Mg zu kommen. Analog dem Ca-Umsatz fand man auch eine negative Phosphorbilanz ohne Unterschied in der P-Ausscheidung durch Harn oder Stuhl. Man könnte also hier an einen rachitogenen Stoffwechsel

denken, doch hatte er nach Meinung der Verfasser mit der Osteogenesis imperfecta nichts zu tun gehabt, da diese als solche ausgeheilt war. Allerdings fand man bei dem Kind weder klinisch noch später bei der Obduktion Anzeichen einer Rachitis. Der Mineralgehalt des Harnes zeigte dazu Ca erhöht, Mg normal, Na-, Cl- und K-Ausscheidung unter normalen Werten. Der P-Gehalt war im Harn dagegen fast auf das Doppelte erhöht, dadurch fand die negative Bilanz im Stoffwechselfersuch ihre Erklärung. Im Vergleich fanden HASZMANN und VERDINO also ein konträres Verhalten der beiden Fälle in der Stoffwechselbilanz, ob dafür als Erklärung die Unterscheidung in einen Akutkranken und einen klinisch ausgeheilten Fall genügt, möchte ich bezweifeln. Die Mineralstoffanalyse der Röhren- sowie Plattenknochen der später seziierten Fälle ergab bei beiden Kindern vollkommen normale Werte der Asche, des Ca, Mg, Na, K und Phosphors wie des Carbonats, sehr im Gegensatz zu SINDLERs Angaben und den Angaben bei CZERNY-KELLER (nach SINDLER). SINDLER fand 10fach erhöhte Na-Werte, 16fach erhöhte K-Werte, einen erhöhten Mg-Gehalt und verminderte Aschen-, Ca- und Phosphorwerte. HASZMANN und VERDINO erklärten sich diese Unterschiede durch nicht echt verknöchertes Untersuchungsmaterial mit Periost- und bei der Spongiosa Endostanteilen, diese sind nämlich besonders reich an Mg, K und Na.

Ein abschließendes Urteil läßt sich aus diesen vorliegenden Befunden nicht bilden, es sind weitere Untersuchungen, besonders auch an Spätfällen, abzuwarten.

Chemische *Blutuntersuchungen* ergaben in den beiden Fällen von HASZMANN und VERDINO erhöhte Ca- und Mg-Werte (das rachitische Blutbild hat einen niederen Ca-Spiegel und einen erhöhten Mg-Spiegel). Der K-Wert war beim ersten normal, beim zweiten erhöht. Der Na- und Cl-Spiegel war bei beiden normal. Ebenfalls der Gesamphosphorgehalt im Vollblut war in beiden Fällen normal, jedoch fand man im Serum beim Gesamphosphor (anorganischer und säurelöslicher Phosphor) für das akutkranke Kind stark übernormale Werte, beim angeblich klinisch ausgeheilten Kind Normalwerte. TAKAHASHI fand in seiner Familienuntersuchung eine ausgesprochene Störung des Kalkstoffwechsels, außerdem stellte er eine erheblich beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen fest, eine leichte Vermehrung der Leukocyten mit relativer Lymphocytose. Die Vermehrung des Blutcalciums ist ja in meinem angeführten Fall für eine Periode auch deutlich erwiesen, außerdem liegt im Blutbild eine leichte Lymphocytose vor, wie sie in der Literatur, oft auch neben einer leichten Leukocytose, von FREYTAG, STIEFLER, CRONENTAL, GRAEVINGHOFF, KÖNIGSFEST, BUSCH, K. H. BAUER u. a. beschrieben wurde. Der erhöhte Blutcalciumspiegel wird auf der einen Seite durch ein normales Ca-Angebot an den Knochen, das er nicht aufnehmen kann, auf der anderen Seite durch vermehrten Abbau der Knochensubstanz zu erklären versucht.

A. ROTHSCHILD berichtete 1917 von einem Fall mit Leukopenie, und O. SCHMIDT fand 1901 bei einem 4jährigen Knaben die hohe Erythrocytenzahl von 6,4 Millionen. Auch Eosinophilie fand man bisweilen (H. RAU, GRAEVINGHOFF, WINKELBAUER, in meinem Falle einmal 8% und einmal 4% Eosinophile). Die meisten Autoren berichteten jedoch von normalen Blutbildern.

Erwähnenswerte Feststellungen bei *Nervenuntersuchungen* wurden derart selten aufgefunden, daß man die wenigen Ausnahmefälle als solche vernachlässigen

kann. BOLTEN fand eine gesteigerte Erregbarkeit gegenüber galvanischen Strömen. Er führte sie auf eine Dysfunktion der Epithelkörper zurück. Im allgemeinen ergaben die Nervenuntersuchungen normale Befunde.

Endokrine Störungen.

Mit BOLTENS Feststellungen sind wir beim *endokrinen System* angelangt, das durch seine beobachteten Störungen mannigfachster Art bei Osteogenesis-imperfecta-Kranken in den Versuchen zur Klärung der Ätiologie (s. auch diese) eine große Rolle spielt.

Es sind fast alle innersekretorischen Drüsen mit Veränderungen in der Kombination mit der Osteogenesis imperfecta beschrieben worden.

Die **Schilddrüse** bot nach BOLTEN, ZESAS, SCHUCHARDT, BUCHHOLZ, GUTZEIT, KLOSE, HARTMANN, JOHANNSON, A. SCHWARZ Anhaltspunkte für eine Unter- oder herabgesetzte Funktion. Eine Vergrößerung lag nach NIKLAS, BAUER, MERKEL, KUSNEZOFF, FAHR, MEISSNER, A. SCHWARZ, M. FABERI, MALLARDI vor. Auf die pluriglandulären Erkrankungen oder Syndromerkrankungen werde ich später eingehen. Zunächst seien nacheinander die innersekretorischen Drüsen gebracht, die verändert gefunden wurden.

Man könnte bei der Hypoplasie wie auch bei der strumösen Entartung der Thyreoidea an eine Unterfunktion und damit an einen Zusammenhang mit der Knochenbrüchigkeit denken. Nach DIETERLE und SUMITA kommt ihr jedoch in der Fetalzeit keine Funktion für das Wachstum zu. Nach GIERKE fehlt der Schilddrüse der charakteristische Jodgehalt bei Feten und Neugeborenen, eine Aplasie derselben kommt meist erst im extrauterinen Leben mit ihrem schädlichen Einfluß zur Wirkung. Die Knochenveränderungen selbst sind jedoch bei der Hypo- oder Athyreose andere als bei der Osteogenesis imperfecta. Nach den Arbeiten von EISELSBERG, KAHLE, DIETERLE und SUMITA sind die histologischen und strukturellen Veränderungen am Knochenskelet nach Schilddrüsenexstirpation andere als die bei der Osteogenesis imperfecta. Es wurde eine Rarefizierung des Knochengewebes beobachtet, es trat eine Knochenquellung mit einer weniger dichten und festen Corticalis auf. Der Epiphysenknorpel wurde zellärmer. Am Ende der Diaphysen bildete sich ein knöcherner Querbalken als Abschluß des Längenwachstums heraus (nach SHELD). Die periostalen und enchondralen Knochenbildungen erschienen gestört, sie nahmen ab, der Verkalkungsprozeß allerdings verlief normal. Appositions- und Resorptionsvorgänge waren stark vermindert. Danach müßte man eine Insuffizienz der Schilddrüse als *primum movens* nicht anerkennen.

Die **Glandulae parathyreoideae** wurden von H. K. BAUER, FAHR, RITTER, HART, DIETRICH hyperplastisch gefunden. Nach SHELD ergaben Versuche von ERDHEIM, daß nach Epithelkörperchenexstirpation keine oder eine sehr verspätete Verkalkung des physiologisch neu hinzu kommenden Knochengewebes erfolgte. Nach JÄGERMANN stellte ERDHEIM aber auch „Zahnveränderungen fest, — vor allem mangelhafte Dentinverkalkung —, die leicht zu Frakturen führten“.

Die Verkalkungsvorgänge aber wurden bei der Osteogenesis imperfecta meistens als normal beschrieben. Da die Epithelkörperchen als Kalkregulatoren wohl sicher eine Rolle spielen, wurde die Vergrößerung der Epithelkörperchen als „kompensatorische Arbeitshypertrophie“ angesehen (J. BAUER, nach CRONENTAL

u. a.). COLLUM, VOEGTLIN und HASS fanden (nach JÄGERMANN) eine vermehrte Kalkausscheidung in Harn und Stuhl und einen verminderten Kalkgehalt des Blutes bei Parathyreidektomierten. Mit parenteraler und peroraler Darreichung von COLLIP'schem Parathyrin konnte man einen Anstieg des Blutkalkspiegels und durch Überdosierung den Tod von parathyreidektomierten Tieren durch Hypercalcämie erzielen.

Die Thymusdrüse fanden BOLTEN, FRONTALIS, FAHR, GIORGI, FRIEDMANN, KEENE, HART, Scheib verändert.

Nach SHELD fand MATTI durch Tierversuche, daß bei Thymusexstirpation und Thymuspersistenz sich Knochenveränderungen einstellten, die im wesentlichen denen der Rachitis glichen.

Nach JÄGERMANN ergeben die Versuche von BUSCH, KLOSE und MATTI ein Befallensein der Röhrenknochen und eine erhöhte Brüchigkeit in einem der Osteogenesis imperfecta ähnlichen Bild mit Kalkstoffwechselstörungen, Verzögerung des Wachstums (DEMEL, GUDDERNATSCH) und Verzögerung der Ossifikation im Sinne eines endemischen Kretinismus mit schweren Skeletveränderungen und spastischen Kontrakturen (J. BAUER und KLOSE). ZESAS und BOLTEN glaubten, daß bei der Entstehung der Osteogenesis imperfecta die Insuffizienz der Thymusdrüse eine wesentliche pathologische Rolle spielte. Nach JÄGERMANN ergaben allerdings Versuche von NORDMANN, KNIEBE, SCHÄFER u. a., daß nach Thymektomie bei gleichzeitiger kalkreicher Nahrung keine Störungen im Skeletsystem erzielt wurden, SCHÄFER lehnte sogar den Thymus als Drüse mit innerer Sekretion ab.

Störungen der Hypophyse wurden von HAGENBACH (Tumor), MEISSNER (Tumor), FAHR, BUSCH u. a. gefunden, meist in Kombination mit weiteren erkrankten inkretorischen Drüsen. Bei der bekannten Steuerungsfunktion durch die Hypophyse nimmt das nicht weiter wunder.

Eine Erweiterung der Sella turcica findet man im Röntgenbefunde Osteogenesis-imperfecta-Kranker hier und da erwähnt, aber eine Hypophysenstörung kann ja auch bei im Röntgenbild normal gestalteter Sella turcica vorliegen. REYE gab (nach SCHUMACHER¹) Eosinophilie als ein charakteristisches Symptom für Störungen des Hypophysenvorderlappens an, vielleicht ist diese Beobachtung in Zusammenhang zu bringen mit einzelnen beobachteten Fällen von Eosinophilie bei Osteogenesis-imperfecta-Kranken.

Die Nebennieren riefen mehrmals pubertas praecox hervor, wie sie MEISSNER bei einem 9jährigen Mädchen mit starker Pigmentierung beschrieb. FAHR, HARTMANN, ZESAS, KLOSE, SCHEIB, BAMBERG und HULDSCHINSKY, KARDAMATIS erwähnten starke Pigmentierungen und Hypertrichosis, wie sie oft bei Osteogenesis-imperfecta-Kranken beschrieben wurden. Nach JÄGERMANN erreichte LUBARSKH durch Fütterung von Nebenniere des Pferdes eine auffallende Knochenbrüchigkeit (durch NERKING und STEINBISS bestätigt).

KAHLE und auch CARLES (nach JÄGERMANN) nahmen bei der Osteogenesis imperfecta eine Störung der Nebenniere an. KAHLE glaubte, „daß es sich bei der Osteogenesis imperfecta um eine Hypofunktion der Marksubstanz und ein dadurch bedingtes Überwiegen der Nebennierenrindenfunktion handelt“.

JÄGERMANN versuchte, das zu widerlegen, da gegen eine Hyperfunktion die Pigmentanomalie spräche, die doch bei Morbus Addisoni z. B. auf Atrophie

¹ SCHUMACHER: Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1650.

beruhe. NOVACK ließ der Nebenniere bei der Knochenbildung keinerlei Bedeutung zukommen.

Keimdrüsenveränderungen brachten BAMBERG und HULDSCHINSKY (Ovarialcyste bei 4 Tage altem Mädchen), HAGENBACH (vollständiges Fehlen der Follikel an den Ovarien), GIORGI (Hypoplasie der interstitiellen Zellen des Hodens), F. SCHWARZ (Genitale hypoplastisch bei 27jährigem Mädchen), BUSCH (14 $\frac{1}{2}$ jähriger Junge, Genitale hypoplastisch, starke Adipositas), MEISSNER (männliches Geschlechtsbild bei 17jährigem Mädchen). Nach JÄGERMANN lehnte KAHLLE die Keimdrüsenveränderungen als Ursache der Osteogenesis imperfecta ab. Er hielt die Veränderungen als Zufallsprodukte, da eine Hyperfunktion der Ovarien ein anderes Bild als das der Osteogenesis imperfecta hervorbringe, durch eine Hypoplasie jedoch keine Skeletveränderungen entstünden.

Zirbeldrüse und Pankreas wurden von FAHR und KRAUS untersucht. ohne daß Zeichen einer Frühreife gefunden wurden.

Liegt in diesen innersekretorischen Störungen nun wirklich eine Ursache für die Pathogenese der Osteogenesis imperfecta begründet? Die Frage wird im Zusammenhang unter dem Kapitel der Ätiologie noch näher erörtert werden. Es ist jedoch nicht zu vergessen, daß innerhalb Familien mit deutlich erblicher Osteogenesis imperfecta tarda bei einzelnen Patienten die verschiedensten Formen endokriner Störungen nebeneinander und kombiniert vorkommen, neben Kranken, die eine sekretorische Anomalie nicht aufweisen. Auch weist mein Schema nicht darauf hin, daß meistens antagonistisch oder synergistisch zusammenwirkende Blutdrüsen syndrome als gleichzeitig befallen beschrieben wurden. So beschrieb J. BAUER (nach JÄGERMANN) ein tyreo-testiculo-suprarenales Syndrom, oder nach GIERKE wurde ein Syndrom von Keimdrüsen, Thyreoiden, Hypophyse und Nebennieren beobachtet. Thymus und Schilddrüse, Schilddrüse und Epithelkörperchen, Schilddrüse, Hypophyse und Thymus, und viele andere Kombinationen wurden veröffentlicht.

Weitere beobachtete Anomalien.

In der Literatur sind vereinzelt *weitere Anomalien* im Zusammenhang mit der Osteogenesis imperfecta beschrieben worden.

A. SCHWARZ fand mehrmals Osteophytenbildungen an den Radiusköpfchen, dazu allgemeine Gelenkkörper. WIECHMANN und PAAL beschrieben multiple Kalkmetastasen in der Lunge einer 55jährigen Osteopsathyrotikerin, eine Tbc. kam als Erklärung nicht in Frage, auch erschienen die Schatten anders als etwa tuberkulöse Verkalkungsherde. STROTE fand diesen Befund ebenfalls in einem Fall. HARBERS, der (nach STROTE) bei einer 60jährigen Frau mit Osteogenesis imperfecta tarda starke Kalkablagerungen in einem gleichzeitig vorhandenen Beckentumor (die Art des Tumors ist mir nicht bekannt) und einer Struma fand, fragte sich, ob der gestörte Kalkstoffwechsel vielleicht an Stellen eines pathologischen Reizes Kalk ablagere. Steinbildungen — wie auch in meinem Fall, allerdings handelte es sich dabei um einen Oxalatstein aus dem Nierenbecken —, die man ab und zu erwähnt findet, fallen unter diese Erklärung.

Von DREESMANN, BRUCK, ANSCHÜTZ und HARTMANN wurden Gelenkankylosen beschrieben. Nach KIENBÖCK können sie sich durch die langsame Heilung der Brüche und die lange Immobilität, zunächst nur spastisch, später aber auch durch Schrumpfung der Gelenkkapseln entwickeln. LIPSCHÜTZ beschrieb allgemeine

Gelenksbeschwerden, die wohl in seinem Fall (nach anderen Autoren) auf einem gleichzeitig bestehenden Gelenkrheumatismus beruhten. In ANSCHÜTZ' Fall aber traten (nach STROTE) die Gelenkversteifungen nach einem Scharlach auf. Als Störungen der Muskulatur fand ZESAS bei einem Osteogenesis-imperfecta-Kranken einen Muskelschwund. DE CORTES sah zwei Brüder, von denen der eine an Osteogenesis imperfecta litt und der andere progressive ERBSche Muskel-dystrophie aufwies.

VON VAN DER HOEVE und DE KLEYN wurde der Stammbaum einer Familie veröffentlicht, in der nur immer die an Osteogenesis imperfecta Erkrankten eine Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe aufwiesen.

VOORHOEVE, HAGENBACH u. a. berichteten von gleichzeitigem Auftreten von Hasenscharte und Wolfsrachen mit Osteogenesis imperfecta. Ferner wurden kongenitale Vitia cordis, Spina bifida, vasomotorisch-trophische Störungen im Sinne von Frostbeulen und spröden Nägeln beschrieben (nach F. SCHWARZ und KÖNIGSFEST).

BLENCKE erwähnte einen Fall mit Hämophilie.

BEHR und TH. FREYTAG beschrieben Luxationen und Subluxationen, die durch eine abnorme Dehnbarkeit der Bänder und Gelenkkapseln erklärt werden müssen. Oft wurde die Überstreckbarkeit der Fingergelenke erwähnt.

B. STEINER beschrieb sehr schlecht entwickelte Venen bei einer Frau mit Osteogenesis imperfecta tarda.

Nach KÖNIGSFEST erwähnte E. S. FRANK „ausdrücklich das Zusammentreffen von Knochenbrüchigkeit mit Minderwertigkeit des Gefäßsystems“.

CRONENTAL fand bei einem 16jährigen Jugendlichen Anomalien am lymphatischen Apparat und am Gefäßsystem „im Sinne einer beginnenden Wand-erkrankung (Fibrose) und Hypertonie“. K. H. BAUER beschrieb an seinem Fetus von 7 Monaten an den kleinen Arterien eine „ganz ausgesprochene Hyperplasia der Elastica interna im Sinne einer Präsklerose“, und an den Gefäßen der Schilddrüse fand er eine typische Arteriosklerose. Da beim Fetus Ursachen, die sonst eine Arteriosklerose hervorrufen, nicht in Frage kommen, lag nach K. H. BAUER ein frühembryonaler Bildungsfehler des die Gefäße liefernden Gewebsmutterbodens vor. Dieser aber ist nach vielen Embryologen in den spezifischen Bestandteilen ein mesodermales Tochtergewebe. K. H. BAUER untersuchte auch die Haut und kam dabei zu in der Literatur einmaligen Befunden. Er stellte eine verminderte Ausbildung von Fibrillen und eine Zellvermehrung fest. Die Bindegewebszellen waren sehr variabel in ihrer Gestalt (dickbäuchig statt schmal und spindelig). Das Unterhautfettgewebe wirkte sehr blutreich, außerdem war es auffallend üppig angelegt.

All diese Befunde zeigen uns auf jeden Fall Organismen, die in ihrer frühesten Entwicklung als geschädigt erscheinen.

Meinungen zur Ätiologie und Pathogenese.

K. H. BAUER, der bei der Osteogenesis imperfecta sämtliche Stützgewebe, das lymphatische, das Gewebe der Blutgefäße und der Blutbildung in Mit-leidenschaft gezogen fand, sprach 1920 von einer Anomalie sämtlicher Derivate des Mesenchyms. Diese Auffassung trägt uns mitten hinein in das komplizierte Gebiet der Ätiologie und Pathogenese, das es nun zu sichten gilt. Zum besseren

Verständnis einzelner in der Arbeit besprochener Kapitel wurden manche Hinweise und einige kurze Erläuterungen schon vorweg angeführt.

Es handelt sich, wie es besonders aus den histologischen Untersuchungsergebnissen hervorgeht — und wie es nach POMMER auch für die Osteoporose gilt —, bei der Knochenbrüchigkeit um eine Beeinträchtigung der osteoblastischen Anbauvorgänge der Knochen gegenüber denen des Abbaues (POMMER).

Die *Abbauvorgänge* können dabei normal physiologisch, sie können aber auch gesteigert sein. Es liegt also eine Störung in der normalerweise streng nach der jeweiligen Lebensperiode festgelegten Korrelation zwischen Appositions- und Resorptionsvorgängen vor. Die alte Auffassung von LOBSTEIN, die die formal-genetische Ursache im Knochenmark sah, kann wohl zumindest nicht für die Fälle in Frage kommen, bei denen die Schädelknochen, in denen sich ja zunächst kein Markgewebe befindet (nach F. FUCHS 1911) mit ergriffen erscheinen. — Nach WINKELMANN gilt für die kongenitale Form nur eine verzögerte Knochenbildung, keine Dysfunktion, sondern eine vorübergehende Hypofunktion der Osteoblasten; nicht die ablaufenden Bildungsvorgänge seien verändert, sondern die normale Knochenentstehung sei — aus dunkler Ursache — verzögert, die Osteogenese sei also imperfekt, das bedeute, nicht völlig abgeschlossen.

Schon EDDOWES, dann PETERS und später KAUFMANN (*Vitium primae formationis*) kamen durch das Mitergriffensein der Skleren zu der Annahme, daß ein anlagemäßiger Defekt des gesamten Mesenchyms als Mutterboden für die Stützgewebe vorliegen könnte.

Diese Auffassung versuchte K. H. BAUER 1920 weiter auszubauen. Aus seinen Untersuchungen an einem 7monatigen Fetus und den Beobachtungen eines 11jährigen Knaben fand er, wie schon erwähnt, Veränderungen an den Osteo- und Odonto-, Chondro- und Fibroblasten, ferner eine Minderwertigkeit des lymphatischen Gewebes, also mesodermalen Geschwistergewebes des Stützgewebes. Nach BAUER sind also sämtliche Stützgewebe des Organismus, die sich aus dem Mesenchymgewebe ableiten, von der Erkrankung betroffen, und zwar erkläre sich das verschieden starke Betroffensein aus der onto- und phylogenetischen Entwicklung der Stützgewebe von ihrer niedrigsten, phylogenetisch ältesten, zu ihrer höchsten, phylogenetisch jüngsten Stufe.

Den kausalgenetischen Ursachen suchte K. H. BAUER durch das Eingehen auf das häufig nachgewiesene heredo-familiäre Moment etwas näher zu kommen. Nach ihm liegt ein primärer Bildungsfehler des Mesenchyms vor, der abzuleiten ist aus der Anomalie des Keimplasmas eines Elter, die durch den Vererbungsakt für das kranke neue Individuum im voraus weitgehend dessen abwegige Entwicklungen bestimmt.

FRIEDBERG lehnte 1931 K. H. BAUERs Theorie ab, er hielt sie für eine unzulässige Verallgemeinerung, da man bei einem einzigen untersuchten Fetus alle möglichen Mißbildungen finden könne. Er fand, daß die meisten mesenchymalen Gebilde nicht ergriffen werden, daß aber nicht selten ektodermale Gebilde mitaffiziert sind (nach FAHR: Nebenniere, Ektoderm; Hypophyse, Ektoderm). Nach ihm handelt es sich bei der Trias der Knochenbrüchigkeit, Schwerhörigkeit und blauen Skleren um eine Kombination mehrerer genotypisch bedingter Organanomalien (Erbgang s. Vererbung). Fälle, die FAHR und KRAUS nach BAUER untersuchten, ergaben nicht die Bestätigung der BAUERschen Ansicht. FAHR fand nur eine vorzeitige Reifung verschiedener entodermaler

und ektodermaler Drüsen als wirkliche Veränderungen. — FRIEDBERG schrieb auf Grund seiner Untersuchungen:

„Es ist nicht einzusehen, warum, wenn das Mesenchym oder gar das Mesoderm als System wirklich mangelhaft angelegt sein sollte, das gesamte subcutane Bindegewebe, die Sehnen und Bänder, die bindegewebigen Kapseln der Organe, das Bindegewebe der inneren Organe, Blut und Blutgefäße, Lymphdrüsen und Lymphgefäße, Muskeln, der Urogenitaltrakt und die Nebennieren so vollständig verschont bleiben können.“

CHARLES FRIEDBERG lehnte auch andere Erklärungsversuche, wie die Annahme einer primären spinalen oder innersekretorischen Störung (s. später) aufs schärfste ab. ASCHNER und ENGELMANN diskutierten früher als FRIEDBERG als mögliche Ursache eine genotypisch bedingte Störung im Dickenwachstum der Knochen. Und zwar glaubten sie, daß der physiologische Erbanlageprozeß, „der für das normale gegenseitige Verhältnis von Apposition und Resorption zu sorgen hat, nach verschiedenen Richtungen hin pathologisch verändert“ sei (CRONENTAL).

Die Schwerhörigkeit führten sie auf einen osteosklerotischen Prozeß (primäre Felsenbeinveränderungen), nicht aber auf einen osteoporotischen wie bei Knochen und Skleren zurück.

Welcher Art die Korrelation zwischen den einzelnen Teilen des Genkomplexes sein könnte, wußten die Autoren nicht zu unterscheiden. Sie suchten sich das verschiedenartige Auftreten der Symptome durch einen „Lokalisationsfaktor“ zu erklären. Die Autoren glaubten in manchen Fällen, die abnorme Knochenbrüchigkeit als Ausdruck einer allgemeinen konstitutionellen Mesenchymchwäche deuten zu können. Von der generellen Mesenchymminderwertigkeit BAUERS für alle Fälle der Osteogenesis imperfecta traten sie zurück. Diese generelle Annahme schien ihnen eher geeignet, die weitere Aufklärung der Pathogenese des Krankheitsbildes zu hemmen und zu verwischen, als sie zu fördern und aufzuklären.

JÄGERMANN glaubte 1931, auf Grund der Theorien von ABDERHALDEN und THOMAS, die Osteogenesis imperfecta als Mißbildung ansehen zu können, der als Ursache eine Störung des innersekretorischen Apparates zugrunde liegen kann. Er versuchte (wie auch andere Autoren), die beiden Theorien, daß es sich einmal um eine gesetzmäßig determinierte vererbare Anomalie sämtlicher Derivate des Mesenchyms, ein anderes Mal um eine Affektion des innersekretorischen Apparates handeln könnte, zu kombinieren, so daß die eine die andere nicht ausschließe. ABDERHALDEN vermochte (nach JÄGERMANN), durch Kombinationen verschiedener Inkrete leicht Mißbildungen der verschiedensten Art, wie Entwicklungshemmungen, Hypo- und Hyperplasie usw. zu erzeugen. Er nahm demzufolge an, daß

„manche uterin entstehende Mißbildung ihre Entstehung einem Versagen von Inkretionsorganen verdankt. Sie wäre dadurch zu erklären, daß ein Defekt solcher Organe im mütterlichen Organismus auf den Fetus einwirke oder daß fetale Inkretionsorgane in ihrer Anlage und Funktion versagen und so zu Störungen bestimmter Art führen“.

Weiterhin fand ABDERHALDEN im Blutserum der Frauen, die solche Mißbildungen geboren hatten, ein regelmäßiges Vorhandensein von „Abwehrfermenten“, die auf ein bestimmtes Inkretionsorgan eingestellt waren. Bei Frauen, die normale Kinder geboren hatten, fand er nur selten derartige Fermente. JÄGERMANN sah darin ein weiteres Kriterium, das für die Annahme beider Theorien spricht.

Nach JÄGERMANN lehnen nun die THOMAS-WOLFSchen Theorien eine Funktion des inkretorischen Apparates in der Fetalzeit normaler Weise ab. In der ersten

Fetalzeit lebe das Kind vom eigenen Hormonvorrat, und nur bei fehlender Ausbildung desselben setzen die mütterlichen Hormone ein. Die Schilddrüsenfunktion sei abzulehnen, denn Kinder mit fehlender Schilddrüse würden normal gebildet geboren, ohne Zeichen einer Schilddrüseninsuffizienz.

Dasselbe gelte für die Epithelkörperchen, da eine Tetanie, also ihre Insuffizienzerscheinung, erst nach dem dritten Lebensmonat nachweisbar sei. Auch für Thymus und Nebenniere fehlten Beweise für die fetale Tätigkeit.

Die Möglichkeit einer funktionellen Betätigung des inkretorischen Apparates wurde jedoch (nach JÄGERMANN) von THOMAS selbst angeführt. SCHLIMPERT konnte pharmakologisch Hypophysin bei normalen 10wöchigen Rinderfeten und bei normalen 6monatigen menschlichen Feten nachweisen. Diese wie andere Inkrete, die während der Fetalzeit gefunden wurden, arbeiten nach THOMAS' Meinung antenatal genau so wenig wie die auch schon vorhandenen Verdauungsfermente.

Unter pathologischen Verhältnissen jedoch ist die Wirkung fetaler Hormone möglich. Verstärktes intrauterines Wachstum kann durch eine fetal entstandene Hypertrophie der Hypophyse oder durch Nebennierentumoren — dann allerdings auch mit Anzeichen vorzeitiger Geschlechtsreife — entstanden sein. Eine schon im Säuglingsalter auftretende Menstruation ist ebenfalls auf eine antenale Tätigkeit der Ovarien zu beziehen. Die Möglichkeit einer inkretorischen Schädigung während der Fetalzeit besteht danach durchaus.

HASZMANN und VERDINO entschieden sich 1933 nicht zwischen den Annahmen, ob es sich um ein Vitium primae formationis des Mesenchyms oder um die Folge einer endokrinen Störung handele; da sie bei ihren beiden Fällen jedoch keinerlei anatomische Veränderungen an den endokrinen Organen fanden, neigten sie mehr zur ersteren Ansicht. Nach ihren Stoffwechseluntersuchungen sprachen sie von einer „quantitativen Knochenunterbildung“, die weder von einem ungenügenden Salzangebot noch von einer Salzverarmung herrühre, es handele sich nicht um eine Dys-, sondern um eine Hypofunktion.

KIENBÖCK sprach 1911 von der Ursache, die in einem besonderen „osteotrophischen Organ“ läge. Diese Annahme können wir ja ohne weiteres zu den Annahmen der Autoren rechnen, die in innersekretorischen Störungen die Ursache sahen (HARTMANN, ZESAS, EWALD, BUCHHOLZ, NIKLAS, DIETRICH, BOLTEN, MEISSNER u. a.). Einige organotherapeutische Erfolge sprechen für diese Annahme, die meisten Kranken aber sind bislang durch jede Therapie (s. diese) unbeeinflussbar gewesen.

FRANZ SCHWARZ (1927) sah von 3 kranken Familienmitgliedern nur bei einer Patientin eine Störung der Blutdrüsenfunktion. Er gab darum der Ansicht, daß eine mangelhafte Keimanlage des Mesenchyms im Spiele sei, den Vorzug. Nach ihm sei es ja nicht ausgeschlossen, daß auch eine minderwertige Keimanlage des Mesenchyms in letzter Linie auf Umstände zurückzuführen sei, die wir im weitesten Sinne als Störungen endokriner Art in der frühesten Entwicklung auffassen dürften.

Dem schloß sich BUSCH 1930 an. Er fand in einem Familienfall von 3 Kranken nur einen endokrin gestört, er konnte sich also für seine Beobachtungen nicht der Theorie von der endokrinen Ursache der Osteogenesis imperfecta tarda anschließen. Er glaubte an ein koordiniertes, nicht an ein übergeordnetes Zusammen treffen in dem Sinne, daß bei gleichzeitig innersekretorisch gestörten Kranken die Entwicklungsstörung nicht auf das Mesenchym beschränkt blieb, sondern

andere Gewebsarten mitbeträf. Er glaubte, daß die familiär auftretende Knochenbrüchigkeit sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine primäre Schädigung des Mesenchyms zurückführen ließe.

CRONENTAL (1932) hielt ebenfalls die Osteogenesis imperfecta nicht als eine Folge der endokrinen Störungen, sondern er betrachtete diese als hinzukommende Konstitutionsanomalie im gleichen degenerativen Milieu, da man ja relativ häufig mit der Osteogenesis imperfecta kombiniert mehr oder weniger ausgeprägte Degenerationszeichen und Anomalien der verschiedensten Organe fände.

BIEBL, später PFLUGFELDER u. a., traten für eine Intoxikationstheorie ein — eine Schwangerschaftsvergiftung im Sinne der Ansicht von GREIL nach seiner Veröffentlichung „Entstehung angeborener Knochenbrüchigkeit“ —

„die eine periodische, speziell auf der Schädigung der gesund angelegten knochenbildenden Elemente abgestimmte Wirkung mit der sekundären Veränderung anderer Körpergewebe annimmt“ (BIEBL).

Diese sehr gut ausgebaute Theorie (s. auch S. 544 und 553) erhielt eine Unterstützung durch einen von KUSNEZOFF beschriebenen Fall. Es handelte sich um männliche, nicht ganz ausgetragene zweieiige Zwillinge. Der eine war vollständig gesund, der andere zeigte eine Osteogenesis imperfecta. In seiner Placenta fand man Kalkeinlagerungen und fibröse Schwarten, während die Placenta des gesunden Kindes einen normalen Befund bot. (Nach PFLUGFELDER, STROTE u. a.)

Nach AKATSUKA (1911) u. a. ist bei der Pathogenese auch an Ernährungs- und Stoffwechselstörungen während der Fetalzeit und auch späterhin zu denken. Der Physiologe PAWLOW

„beobachtete an Hunden, die künstliche Fisteln an den Gallengängen, am Pankreas und Darm hatten, nach längerem Bestehen der Fisteln regelmäßig eine auffallende Knochenbrüchigkeit, an der die Tiere zugrunde gingen. Später untersuchte auch LOOSER solche Hunde und fand, daß die Knochensubstanz in hohem Maße aufgelockert war. Diese Versuche zeigen, daß eine Stoffwechselanomalie die Knochenbrüchigkeit hervorrufen kann“ (AKATSUKA).

Derselbe Autor glaubte, für seinen Fall eine Störung des Osteoblastenepithels und eine anormal starke Tätigkeit der Osteoclasten feststellen zu können. Er vermutete, daß die Ursache dieser Störung in einer „abnormalen Blutversorgung“ liegen könne, die „die Osteoblasten schädige und eine Überproduktion der Osteoclasten fördere“ (s. auch POMMER). WITTMACK sah 1919 „eine durch venöse Stauung ausgelöste Halisteresis als Ursache des osteosklerotischen Erkrankungsprozesses“ an (WIECHMANN und PAAL). Die letzteren glaubten 1925, diese Beobachtung mit einer angeborenen Mesenchymschwäche in Zusammenhang bringen zu können, da der Zirkulationsapparat als Organ-system ebenfalls aus dem Mesenchym hervorgehe.

BETTMANN (1928), der einen Fall von Osteogenesis imperfecta 11 Jahre lang beobachtete, lehnte die Annahme einer Mesenchymschwäche für seinen Fall ab, da er nur einzelne Abkömmlinge des Mesenchyms geschädigt fand. Die endokrine Ätiologie hielt er für unwahrscheinlich, da jegliche Substitutionstherapie versagte, und weil deutliche Reifeerscheinungen seitens der Keimdrüsen dagegen sprächen. Mit dem Eintritt der Pubertät ging übrigens bei seiner Patientin „der Zustand am Knochen-system von dem einer Osteopsathyrose in einen solchen der Osteomalacie“ über.

BETTMANN nahm wie vor ihm JANSEN „als schädigende Noxe eine Engigkeit des Amnions“ an, „die um die 9. Woche eintritt und einen direkten, mechanische Deformationen bedingenden Druck verursacht (Verschiebung der Hinterhauptsschuppe, dorsolumbale Kyphose)“.

JANSEN machte die Feststellung, daß schnellwachsende Zellen am leichtesten geschädigt würden, und das Knochensystem macht zwischen 6. und 12. Woche eine Periode rascheren Wachstums durch. Ein hinzukommender gesteigerter indirekter hydrostatischer Druck sorge für eine Knochenwachstumsverzögerung mit Bestehenbleiben der fetalen knochenbildenden Kräfte. BETTMANN faßte seine Ansicht dahin zusammen, daß,

„im weiteren Sinne JANSENS gefaßt . . ., es sich um eine namentlich das Knochensystem befallende Wachstumsschwäche“ handle, „deren Manifestwerden im Sinne der Irreversibilität jede therapeutische Beeinflussung unmöglich“ mache.

Der Vollständigkeit halber seien noch einige weitere Theorien oder für Einzelfälle zutreffende Entstehungsarten gebracht. O. SCHMIDT (1901) führte die Osteogenesis imperfecta tarda auf einen mit der Osteomalacie und der Rachitis gemeinsamen Grundprozeß zurück. Er glaubte an einen malacisch atrophischen Zustand des Knochens in seiner Gesamtheit, bei dem nicht sowohl Erweichungs- als protische Prozesse das Bild beherrschen. Er dachte an eine vom Zentralnervensystem beeinflusste Stoffwechselkrankheit mit im Blute kreisenden abnormen Zwischenprodukten der Oxydation (Erklärung POMMERS für Rachitis nach O. SCHMIDT). CHARCOT nannte (nach KÖNIGSFEST 1930) als Ursache Veränderungen im Zentralnervensystem, speziell trophische Störungen durch Läsionen der Vorderhörner (ebenso MOREAU 1894).

DILLENBURGER (1908) führte für seinen Fall eine Pachymeningitis an. HASS (1919) fand gewisse Beziehungen zur Porencephalie. ROLLESTON und ANTONELLI (1911) brachten einen Einzelfall mit hereditärer Lues und gleichzeitig luischen Erscheinungen. Spezifisch entzündliche Prozesse (Tbc. und Lues) sind weiterhin angeführt worden von GIORGI, LESNÉ und LANGLE. Sie alle sind als ausgeprägte Einzelfälle zu betrachten.

HOCHSINGER (1908) dachte an eine entzündliche Schädigung, die eine generelle fetale Knochenerkrankung hervorrufe.

CZERNY-KELLER (1925) wußten von einer eigenen Form der Avitaminose zu berichten, sie hatten Therapieerfolge durch Gaben ausgesucht vitaminreicher Nahrung (nach KÖNIGSFEST u. a.). Ihr Fall ist als Sonderfall zu werten, da die Therapieerfolge in dieser Form sich niemals wiederholten.

STEINHÄUSER (1926) sprach von der Möglichkeit, daß das Krankheitsbild des osteopsathyrotischen Symptomenkomplexes gar keine ätiologische Einheit bilde, er dachte allerdings nur an zwei vollständig getrennte Arten, die durch innersekretorische Störungen und die durch Keimmißbildung bedingte. Ich möchte diese Ansicht noch erweitert wissen, denn es spricht alles dafür, daß — wie es die verschiedenen Theorien in der Möglichkeit zeigen und wie es uns die einzelnen beobachteten Fälle demonstrieren — kausalgenetisch eine Reihe von Störungen anzunehmen sind, die dasselbe sichtbare Krankheitsbild zu erzeugen vermögen. Dabei hat es den Anschein, als sei die größte Zahl der beschriebenen Fälle auf eine dominant vererbare (s. Vererbung) Keimanomalie — vielleicht im Sinne einer Mesenchymchwäche — zurückzuführen. Ich bin darum auch gegen eine bewußte Abgrenzung der kongenitalen von der verzögerten Form, solange man nur diese Unterscheidung gelten lassen will. Es ist meiner Ansicht nach unmöglich, nach dem vorliegenden Material nur eine einheitliche Ursache der Erkrankung anzunehmen, wenn man nicht sofort in eine gänzlich dunkle Kausalgenese hineinstolpern will. Mit weiteren gewalt-

samen Versuchen der Verquickung von verschiedenen Untersuchungsergebnissen dürfte man hier kaum weiterkommen.

Identitätsstreit zwischen der kongenitalen und verzögerten Form.

Von diesem Standpunkt aus gesehen, spielt der Streit um die *Identifizierung* oder *Nichtidentifizierung* der kongenitalen und verzögerten Form, der nun kurz aufgezeigt werden soll, nur eine nebensächliche Rolle; es gibt aber auch hier alle nur denkbaren fließenden Übergänge zwischen den beiden, so daß mir eine generelle strikte Unterscheidung von vornherein genau so falsch erscheint wie die umgekehrte Einstellung. KIENBÖCK versuchte mit seiner vorgeschlagenen Dreiteilung in fetale, infantile und Erwachsenenosteopsathyrosis eine Auflockerung des Gebietes, für ein ungeklärtes Krankheitsbild setzte er aber auf diese Weise nur drei. WINKELMANN's Ansicht — der an sich Gegner einer Identifizierung war, und der es für angebracht hielt,

„weder eine Wesensgleichheit beider Krankheiten als endgültig anzunehmen noch auch diese endgültig abzulehnen“ —

möchte ich auf jede Sonderform der Krankheit ausgedehnt wissen mit scharfen Unterscheidungen und möglichst einzelnen genauen Nachforschungen. Vielleicht käme man auf diese Art zu verschiedenen Untergruppen mit gleicher klarer Ursache, die alle zusammen das gleiche klinische Bild hervorrufen und die heute durch ihre Vermengung das Bild der Osteogenesis imperfecta trüben und verwischen.

Die Theorie der Identität von LOOSER wird heute von den meisten Autoren angenommen: AKATSUKA, JÄGERMANN, K. H. BAUER, GRÄVINGHOFF, BAMBERG und HULDSCHINSKY, DIETRICH, M. B. SCHMIDT, SUMITA, CRONENTAL, KÖNIGSFEST und viele andere.

Eine andere Gruppe aber negiert sie und macht noch immer diese Unterscheidung oder läßt die Frage offen: WIELAND, VON RECKLINGHAUSEN, AXHAUSEN, HASSMANN und VERDINO, F. SCHWARZ, NIKLAS, HOF, J. BAUER, STEINHÄUSER, WINKELMANN u. a.

Die einzelnen histologischen Untersuchungen lassen sich bis zu einem gewissen Grade gut zusammen einordnen, ein vorhandener Unterschied wird leicht durch die Verschiedenheit des befallenen Gewebes, ob fetaler Knochen oder Knochen von Kindern und Erwachsenen, und durch den verschiedenen Affektionsgrad erklärt. K. H. BAUER hat diese Frage genau diskutiert. Auch das klinische Krankheitsbild läßt sich gut auf denselben Nenner bringen. Auf keinen Fall trifft eine Unterscheidung, wie sie F. SCHWARZ 1927 im klinischen Verlauf konstruieren wollte, allgemein zu:

„Die Osteopsathyrosiskranken sind bei der Geburt durchwegs gesunde, kräftige Kinder, und nur gelegentlich finden wir eine Rachitis im ersten Lebensjahr. Auch überstehen die Kranken ihre Leiden in der Regel ohne schwere Folgen, während die Osteogenesiskranken doch ihrem Leiden früher oder später erliegen. Bei der Osteogenesis imperfecta finden wir so gut wie nie blaue Skleren, bei der Osteopsathyrosis sind sie sehr häufig.“

(Die Osteogenesis imperfecta ist bei dem Verfasser gleich der kongenitalen Form.)

Formalgenetisch gesehen, dürften bei beiden Formen nur verschiedene Zustandsbilder ein und derselben Krankheit vorliegen. Das Wesen der beiden

Knochenaffektionen ist als gleichartig anzusehen, nur im Zeitpunkt des Auftretens ergeben sich Unterschiede. Das Auftreten der beiden Formen in der gleichen Familie wurde von BAUER als wichtiger Beweis genannt: So kamen in einer von ECKMANN beobachteten Familie während mehrerer Generationen die Osteogenesis imperfecta congenita und tarda gleichzeitig vor. Familien, in denen ein Vorfahre an Osteogenesis imperfecta tarda erkrankt war und eines oder mehrere seiner Kinder eine Osteogenesis imperfecta congenita aufwiesen, wurden von O. SCHMIDT, REBBELING und ZURHELLE veröffentlicht.

Nach CRONENTAL berichtete LEVY von drei Geschwistern gesunder Eltern, von denen das eine mit Osteogenesis imperfecta congenita geboren wurde, zwei weitere Kinder aber erkrankten im Alter von 2 und 13 Jahren, die übrigen Geschwister blieben gesund.

K. H. BAUER erklärte sich den verschiedenen Zeitpunkt des Auftretens der Affektion durch folgende Überlegung: Die während des ganzen Lebens anhaltende Knochenumbildung, der An- und Abbau, eine immerwährende Osteogenesis, die normalerweise in jeder Lebensperiode anders, aber immer in genau aufeinander eingespielter und festgelegter Apposition und Resorption verläuft, kann schon frühembryonal in der Apposition, durch Osteoblastendysfunktion z. B., gestört sein; es entwickelt sich dann also eine antenatale Form einer nicht ausreichenden Knochenentwicklung, eine Osteogenesis imperfecta congenita. Sind zunächst nur erst die Krankheitsanlagen latent vorhanden und treten sie plötzlich erst in der Wachstumsperiode oder aus irgendwelchen Gründen noch später auf, so bildet sich eine Osteogenesis imperfecta tarda heraus, eine Knochenentstehung, die nun weiterhin unvollkommen sein dürfte.

„Das eine ist die unvollkommene Knochenbildung der werdenden, das andere die der wachsenden Knochen“ (CRONENTAL).

STEINHÄUSER stellte 1926 zu dieser Erklärung und zur Erklärung der ausgesprochenen „Spätfälle“ die berechnete Frage,

„was denn die Veranlassung zu dem plötzlich wahrnehmbaren Auftreten der Störung abgibt, und warum die bisher nur — anscheinend — normale, in Wirklichkeit also schon krankhafte Knochenbildung bis zum deutlichen Auftreten der Erkrankung, das ist also manchmal Jahre und Jahrzehnte, noch durchaus keine Erscheinung machen konnte“.

Erblichkeit.

„Ebenso ist auf Grund solcher Spätfälle ein gewisser Zweifel an der unbedingten *Heredität* der Erkrankung nicht unberechtigt . . . Es finden sich in der kasuistischen Literatur auch schon bei der infantilen Osteopsathyrose genug Fälle, die keinerlei Vererbbarkeit, weder in der Aszendenz noch in der Deszendenz aufweisen, so daß die Osteopsathyrosis durchaus nicht ein „von hereditären Momenten sichtlich beherrschter Vorgang“ (nach WIELAND, der Verfasser) zu sein scheint“.

STEINHÄUSER trat also, wie auch andere Autoren nach ihm, KÖNIGSFEST 1930, STIASNY 1935, FUSS 1935 u. a., dafür ein, daß die erblich nicht belasteten Fälle von Osteogenesis imperfecta tarda nicht ohne weiteres auf eine erbliche Keimanomalie zurückzuführen sind, während für einen großen Teil der Kranken deutliche erbliche Faktoren mitspielen.

STEINHÄUSER sprach von einem „Vorherrschen erblicher, vielleicht nur eine gewisse Disposition schaffender Momente“. H. FUSS, der 1935 umfangreiche Untersuchungen über die *erbliche Form* der Osteopsathyrosis anstellte und der auch gute Literaturangaben über erbliche Stammbäume, familiäres Vorkommen

und über nicht nachweisbar vererbte Fälle machte, so daß sich Quellenangaben von mir in dieser Hinsicht erübrigen, erörterte nicht die Frage, ob es sich bei den Fällen ohne nachweisbare Vererbung

„un andersartige Knochenkrankungen, um Manifestationsschwankungen oder um ungenügende Feststellung der Familienverhältnisse handelt oder ob eine nicht hereditäre Form der idiopathischen Osteopsathyrose anzunehmen ist“.

Aus seiner Zusammenstellung von 515 Kranken mit deutlicher *erblicher* Osteogenesis imperfecta tarda, glaubte er zu erkennen,

„daß fast durchwegs ein einfacher dominanter Erbgang vorliegt, und daß scheinbare Ausnahmen wohl vielfach nur auf Manifestationsschwankungen beruhen“. (Zahlen über die einzelnen Symptome dieser Kranken s. „Blaue Skleren“, S. 554 f.) Nach seinen Berechnungen über die „Manifestation des Leidens bei der Vererbung von Eltern auf Kinder“ kam er durch 263 Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß in 60,8% der vererbten Fälle“ die Manifestation beim Kinde dieselbe ist wie bei den Eltern, in 39,2% ändert sie sich, und zwar daß bei vorhandenen blauen Skleren in etwa 24,3% die Knochenbrüchigkeit schwindet, in etwa 14,8% aber neu hinzukommt“.

Nach den meisten Autoren steht es fest, daß einmal verschont gebliebene Mitglieder kranker Familien die Krankheit nicht mehr weiter vererben. Es sind vereinzelte Fälle von Überspringung von Familienmitgliedern neben direkter Vererbung veröffentlicht (BERNEAUD, BLENCKE, VOORHOEVE, SHELD). H. FUSS hielt diese Ausnahmen nur für scheinbare, die kaum die Annahme der dominanten Vererbung erschüttern könnten, da die „Geringgradigkeit der Manifestation“ sich im Einzelfall vielleicht einmal bis zur Unmöglichkeit eines klinischen Nachweises steigern könnte. In diesem Sinne ist wohl auch das Überspringen einer Generation, wie es (nach FUSS) bei FRANKE, PRUSSAC und MESZ in Osteopsathyrotikerfamilien beschrieben wurde, zu deuten.

Eine bevorzugte Vererbung durch ein Geschlecht — STIASNY z. B. behauptete das von dem weiblichen Geschlecht noch 1935 — oder gar eine Geschlechtsgebundenheit ist nicht vorhanden.

In den ungefähr 200 erblichen Fällen aus etwa 50 Familien, die ich zusammenstellte, halten sich beide Geschlechter, soweit sie angegeben sind, etwa die Waage.

H. FUSS hat aus 260 Fällen ein genaueres und besseres Material. Er errechnete: Übertragung von Vater auf Sohn 62mal, Übertragung von Vater auf Tochter 57mal, Übertragung von Mutter auf Tochter 81mal, Übertragung von Mutter auf Sohn 60mal, also Vererbung durch Vater 119mal, Vererbung durch Mutter 141mal (s. auch Tabelle mit 392 Kranken, davon 186 männliche und 189 weibliche, beim Rest fehlte die Angabe der Geschlechter, auf S. 554).

O. SCHMIDT gab 1901 eine stärkere Beteiligung des männlichen Geschlechtes bei der Osteogenesis imperfecta tarda an. WINKELMANN sprach 1936 bei der Osteogenesis imperfecta congenita von einem stärkeren Befallensein des weiblichen Geschlechtes. Einen Vergleich der Erblichkeitsverhältnisse zwischen der kongenitalen und verzögerten Form läßt allein die Tatsache nicht zu, daß die kongenitalen Fälle so gut wie nie durch die Schwere der Affektion zur Fortpflanzung kommen. Weitere vermeintliche Feststellungen in dieser Hinsicht sind als Zufallsbefunde zu deuten.

FRIEDBERG (1931) versuchte zu zeigen, daß die „Vererbung einer Kombination von Organerkrankungen bzw. Organanomalien“ vorliegen könne, deren „phänotypische Manifestation in verschiedenen Formen erfolgen“ würde. Über den möglichen „Erbgang dieser pathologischen Erbanlagen können wir nur so viel aussagen, daß nach J. BAUER und C. STEIN die Schwerhörigkeit auf der Anwesenheit zweier recessiv mendernder Gene beruhen dürfte, ob im übrigen eine Pleiotropie dieser Anlagen oder ihre Kopplung an andere Gene vorliegt, können wir nicht entscheiden.“

HOF stimmte der BAUERSchen Theorie von der erbbedingten Mißbildung des gesamten Stützgewebes zu und erklärte sich als Erweiterung dieser Theorie ein erstes Auftreten der Mißbildung durch eine Mutation im Erbgang (nach WINKELMANN).

TANTURRI (1931), der einen Zusammenhang zwischen Dysendokrinie und der Symptomentrias der Osteogenesis imperfecta suchte, meinte, die Erblichkeit ereigne sich möglicherweise

„gerade in den endokrinen und biochemischen Charakteren, die dem Status und dem Zustand des Knochenstoffwechsels vorwalten und die in der fetalen und postfetalen Entwicklungsperiode schädigend einwirken“.

Erwähnt sei noch die Ansicht von GREIF, der (nach JÄGERMANN) die Vererbung der Osteogenesis imperfecta tarda ablehnte, weil

„alle im extrauterinen Leben auftretenden Anomalien nicht auf eine minderwertige Keimzelle, sondern auf fetal entstandene Schädigungen zurückzuführen sind“.

Ich achtete in meinen zusammengetragenen Fällen auf die geographische Verbreitung, konnte jedoch keine Verschiedenartigkeit des Vorkommens — etwa in nordischen Ländern gehäuft, wie es öfter behauptet wurde — feststellen. Ebenso waren die rassischen Anhaltspunkte zu spärlich, um wirkliche Urteile über das bevorzugte Befallensein einzelner Rassen fällen zu können.

Nach dem Gesagten ist das Krankheitsbild in Hinblick auf das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses immerhin zu kennen, denn in vielen Fällen ist die Heredität sicherlich vorhanden und nicht nur der

„Ausdruck einer durch rein theoretische Überlegung gewonnenen Annahme“ [KÖNIGSFEST (1930)].

Liegt eine Paarung mit schwerer körperlicher Mißbildung vor, ist die Sachlage ja sowieso geklärt. Bei den Stammbäumen mit deutlich vererbten Leiden muß dem Erkrankten die Einwilligung zur Unfruchtbarmachung nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse gegeben werden.

Therapieversuche.

Die verschiedenartigsten Versuche zur *therapeutischen Beeinflussung* der Krankheit und ihre Mißerfolge in der Mehrzahl neben einzelnen Fällen mit angegebener therapeutischer Besserung oder gar Heilung geben wiederum einen Beweis für die Ungeklärtheit des Krankheitsbildes. Bei kongenitalen Mängeln und Mißbildungen müssen wohl auch die Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung von vornherein nur ganz beschränkt sein, da es gilt, dem Körper Bildungsvorgänge zu ermöglichen, zu denen ihm die anlagemäßigen Voraussetzungen fehlen oder doch irgendwie beeinträchtigt erscheinen. Vielleicht gelingt es einer späteren Zeit, die beeinflussbaren Fälle von den gegen jede Therapie völlig indifferenten Fällen von vornherein abzugrenzen, so daß dann erreichte Therapieerfolge nicht einfache Zufallstreffer mehr darstellen.

BETTMANN unternahm an seiner Kranken über einen Zeitraum von 5 Jahren sehr intensive und umfangreiche Therapieversuche ohne jeden nennenswerten sichtbaren Erfolg. Er gab Tonophosphan, Calcium chloratum, Strontium lacticum, Adrenalin, Recresol, Ephetonin, um den Phosphorkalkspiegel zu beeinflussen. Er versuchte osteotrophe Mittel: Ossophytinjektion, Vigantol, Eigenblutinjektionen. Als diätetische Maßnahmen gab er monatelang Rubio, Mohrrübensaft, Phosphorlebertran. An endokrinen Substanzen verabreichte er

Hypophysin, Ovoglandol, Thyreoidin sowie Kombinationspräparate. Außerdem versuchte er eine Beeinflussung mit Höhensonnenbestrahlung, Freiluftkuren, Massagen mit bestrahlten Ölen, Röntgenbestrahlung der Ovarien. Dann setzte er operativ multiple Infraktionen an den Unterschenkeln, um durch diese Reize eine Callusbildung anzuregen. Die Konsolidation erfolgte jedoch ohne Callus.

Im Gegensatz dazu wußte IBRAHIM 1923 von einem Therapieerfolg an einem 8 Monate alten Mädchen, das mit 3 Monaten drei Frakturen erlitt, zu berichten, von dem ich leider bis heute weder eine Bestätigung noch eine Ablehnung fand, eine Nachprüfung wäre darum wohl dringend erwünscht. IBRAHIM gab tägliche subcutane Injektionen von 0,5 ccm Pferdeserum über 65 Tage. Danach traten keine Frakturen mehr auf.

An einem 12 $\frac{3}{4}$ -jährigen Knaben, den er vorher ein Jahr lang mit Quarzlampe, Calcium lact., Strontium lact., Silicol und Thymoglandol behandelte, hatte er keinerlei Erfolge. Über erfolgreiche Behandlungsarten wußten zu berichten: GORTER (1930) bei zwei Kindern, 18 Monate und 2 Jahre alt. Nach Verfütterung von Schweinsbriesel und Pastillen aus getrockneter Thymusdrüse traten keine Brüche mehr auf. Eine vorherige antirachitische Behandlung hatte versagt.

BREUER (1930) gab Strontium lact. kombiniert mit Kalk-Lebertran-Höhensonnenbehandlung bei drei Fällen von nicht ausgesprochen schweren Formen von Osteogenesis imperfecta tarda. Bei allen drei Geschwistern wurden über Jahre keine Brüche mehr beobachtet. Nach dem Autor soll sich Strontium lact. (nach ALWERS und GRÄSSHEIM¹) auch bei Osteoporose und Hungerosteopathien glänzend bewährt haben. Nach LEHNARDT wird durch Strontium lact. ein formativer Reiz auf das osteogene Gewebe ausgeübt (nach BREUER).

KLEINSCHMIDT erzielte eine Besserung und vermehrten Kalkansatz der Knochen durch intensive Höhensonnenbestrahlung.

MAGDALENA TAUBER gab bei zwei kongenitalen Fällen Strontium, Thymus, Möhrensaft und erreichte einen besseren Kalkansatz. Aus ihren $\frac{1}{2}$ -jährigen Beobachtungen konnte sie sich kein endgültiges Urteil bilden.

CZERNY-KELLER wurden mit ihrem Erfolg durch vitaminreiche Diät schon an anderer Stelle erwähnt. O. SCHMIDT (1901) warnte vor Kartoffelgaben, er sah angebliche Heilungen nach Freiluftkuren, Kartoffelentzug, Bädern und Gaben von Calcium citricum und Chlornatrium. GÖTZ gelang 1926 eine orthopädische Heilung eines Neugeborenen, und RUGGIERI hatte in seinem Fall (nach JÄGERMANN) nach Opothérapie eine bessere Verwertung der Mineralsalze.

RIBADEAU hatte nach Höhensonnenbestrahlung eine „Heilung“ und UMBERTO eine Besserung zu verzeichnen (nach JÄGERMANN).

HARBERS hielt wie auch LOOSER (nach JÄGERMANN) eine Phosphorthérapie für erfolgreich (60jährige Frau). BAUMM gab als wirksames Mittel Phosphorlebertran. CHISHOLM, HUNTER, BOLTEN und SCHUCHARDT hatten Erfolge durch Behandlung mit endokrinen Substanzen (nach JÄGERMANN).

Andere angeführte Erfolge bewegen sich im gleichen Rahmen. Eine Unterscheidung, etwa in dem Sinne, daß es sich bei den therapeutisch beeinflussbaren Fällen um nicht erblich nachgewiesene Formen, oder umgekehrt, daß die deutlich

¹ ALWERS u. GRÄSSHEIM: Münch. med. Wschr. 1921 II.

erblichen Formen grundsätzlich nicht zu beeinflussen seien, ist in dieser groben Formulierung nicht zutreffend.

Die meisten Autoren jedoch hielten jegliche Therapie für machtlos. Sie beschränkten sich darum auf eine allgemeine gute Pflege neben einer sehr sorgfältigen Behandlung der Frakturen. Wichtig ist es, die drohende Inaktivitätsatrophie durch funktionelle Reize zurückzudämpfen (Übungstherapie).

Die in meinem Fall durchgeführte Therapie mit dem Erfolg der Normalgestaltung des Blutcalciumspiegels und der Einleitung einer allgemeinen Besserung nach einer Periode gehäufter Frakturen im Gefolge eines schweren Unfalles wurde bereits auf S. 541 angeführt.

Eine allgemeine gute Ernährung ist zum Wohlbefinden meines beschriebenen Falles auch heute noch nötiger, als sie meiner Ansicht nach sonst durchschnittlich im Normalen liegt (erhöhte Nachfrage auch nach Vitaminen?).

Neuerdings ist man in der Rachitistherapie zu frappierenden Erfolgen durch die sog. Stoßtherapie gekommen. Man heilte schwere Rachitidfälle innerhalb 8 Tagen durch 100fache Gaben der sonst üblichen Dosis von D-Vitaminen (nach RIETSCHEL). Ein Versuch mit dieser Therapie bei der Osteogenesis imperfecta, und zwar nicht nur mit D-Vitaminen, erscheint mir als angebracht, denn es ergaben sich in vielen Fällen, wie bereits angeführt, avitaminotische Komponenten, die allerdings mit bislang üblichen Vitamindosen schlecht zu beeinflussen waren. Da prinzipielle Unterschiede zwischen Vitaminen und Hormonen auch kaum noch anzunehmen sind (unter günstigen Verhältnissen kann sich der Mensch durch Sonnenbestrahlung Vitamine selbst mitbilden), könnten sich vielleicht auch in dieser Hinsicht neue Beeinflussungsmöglichkeiten auftun.

Spontanheilungen, wie sie bekannt geworden sind, können natürlich mit Therapieversuchen zusammenfallen, so daß eine einwandfreie Beurteilung der Ergebnisse nicht ganz leicht ist.

Schlußbetrachtung.

Ich beschrieb einen Fall von Osteogenesis imperfecta tarda, der nicht vererbt ist und dessen erhöhter Blutcalciumspiegel therapeutisch zu beeinflussen war.

Angeregt durch die Beobachtungen, versuchte ich, an Hand von etwa 100 durchgearbeiteten Quellen mit etwa 280 angeführten Kranken aller Schattierungen den Gang und die Ergebnisse der bisherigen Osteogenesis-imperfecta-Forschung aufzuzeigen. Durch die Zusammenstellung eines ausführlichen Literaturverzeichnisses mit über 600 Quellenangaben — das mir bei meinem Arbeiten sehr gefehlt hat und in das ich auch einige Arbeiten mit aufnahm, die im Zusammenhang des Krankheitsbildes mit der inneren Sekretion, der physiologischen Chemie und der Vererbung weitere Erkenntnisse fördern können, das sich im übrigen aber streng an sein Gebiet hält —, hoffe ich, vielen weiteren Autoren eine wesentliche Erleichterung gegeben zu haben. Ein wirkliches Überschauen des Krankheitsbildes für die Zukunft mit zu ermöglichen, ist der Sinn meiner Arbeit (abgeschlossen Januar 1938).

XI. Differentialdiagnose des Ikterus nach färberischen Merkmalen.

Von
HANS HORSTERS-Berlin.

Inhalt.	Seite
Literatur	575
Einleitung	577
Bewertung der Gelbsucht bei der Differentialdiagnose	578
Pigmentkrankheiten nichtikterischer Natur	579
Die Gallenfarbstoffgelbsucht	583
Spezielle Differentialdiagnose des Ikterus	594
1. Rubinikterus	594
a) Symptomatik des Rubinikterus	596
b) Klinische Formen des Rubinikterus	598
2. Verdinikterus	600
a) Symptomatologie des Verdinikterus	603
b) Klinische Formen des Verdinikterus	607
c) Die anhepatischen Ikterusformen des Typs „Verdinikterus“	609
3. Fuscinikterus	610
4. Flavinikterus	611
Klinische Form des Flavinikterus	612

Literatur.

- AFFANASSIEW: Über Ikterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere Blutkörperchen zerstörende Agentien. *Z. klin. Med.* **6**, 281 (1883).
- BERGSTRAND: Chronische Leberatrophy, S. 47. 1930.
- BRUGSCH, TH.: Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin 1936.
- BRULÉ: Recherches sur les ictères. Paris 1922.
- CABOT: Lehrbuch der Differentialdiagnose. Berlin 1922.
- CHAUFFARD: Contribution à l'étude l'ictère catarrhal. *Rev. Méd.* **9** (1885).
- Pathogénie de l'ictère congenital de l'adulte. *Semaine méd.* **25** (1907).
- EPPINGER: Zur Pathogenese des Icterus catarrhalis. *Wien. klin. Wschr.* **1908 I**.
- Hepatolienale Erkrankungen. Berlin 1920.
- Die Lebererkrankungen, S. 283. Wien 1937.
- FIESSINGER: Action précoce du chloroforme sur le foie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1906 I**, 870.
- FISCHER, HANS u. NIEMANN: Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. *Z. physiol. Chem.* **127**, 317 (1923).
- FISCHLER: Pathologie der Leber, S. 126. 1925.
- GLÄSSNER: Funktionelle Prüfung der normalen und pathologischen Leber. *Z. exper. Path. u. Pharm.* **4**, 336 (1907).
- GUHLER: Mémoire sur l'ictère, 1853.
- HAYCRAFT u. SCOTFIELD: Beitrag zur Farbenlehre der Galle. *Z. physiol. Chem.* **14**, 173 (1890).
- HEAD and JOHNSON: Carotinemia: Report of a case in an adult. *Arch. int. Méd.* **28**, 268 (1921).
- HEILMEYER: Lehrbuch der pathologischen Physiologie. Jena: Gustav Fischer 1937.

- HENSCHEN: Die akuten, subakuten und chronischen Schwellungskrisen der Leber (akutes und chronisches Leberglaukom) und ihre chirurgische Behandlung. Arch. klin. Chir. **167**, 825 (1931).
- HESS and MEYERS: Carotinemia: A new clinical picture. J. amer. med. Assoc. **73**, 1743 (1919).
- — Carotinemia. J. amer. med. Assoc. **74**, 32 (1920).
- HUEBENER u. REITER: Beiträge zur Ätiologie der WEILSchen Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1915 II**; **1916 I**.
- HORSTERS, HANS: Die gallentreibende Wirkung einiger Chinolinderivate. Ber. dtsh. pharm. Ges. **1925**.
- Organfunktion bei Belastung im intermediären Stoffwechsel. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. V, S. 9. 1928.
- Entgiftungsfunktion der Leber. Erg. Med. **14**, 35 (1929).
- Grundlage und Erfolge der gallensauren Verbindungen bei Leber- und Gallenkrankheiten. Fortschr. Ther. **6**, 15 (1930).
- Eisengehalt der Organe bei Ikterus. Arch. f. exper. Path. **152**, 198 (1930).
- Differentialdiagnostische Bewertung des Ikterus. Ärztl. Rdsch. **6** (1931).
- Hormonale Beeinflussung der Gallenblasenkontraktion. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1932**.
- Physiologie und Pathologie der Galle. Erg. Physiol. **34**, 494 (1932).
- Behandlung der degenerativen Lebererkrankungen. Ther. Gegenw. **1936**, H. 7.
- Entero-hepatischer Kreislauf. Neue deutsche Klinik, Bd. V, S. 432. 1938. (N. F.)
- u. TH. BRÜGSCH: Cholere und Cholericum. Z. exper. Med. **38**, 367 (1923); **43**, 517 (1924).
- — Cholagogie und Cholagoga. Arch. f. exper. Path. **118**, 267 (1926).
- — Syncholie und Syncholica. Arch. f. exper. Path. **124**, 129 (1927).
- — Lebergeschwülste. Neue deutsche Klinik, Bd. VI, S. 155. 1930.
- — Lebersyphilis. Neue deutsche Klinik, Bd. VI, S. 163. 1930.
- u. WILH. HARING: Röntgenbild und chemische Zusammensetzung der Gallensteine. Fortschr. Röntgenstr. **46** (1932).
- HJLMANS VAN DEN BERGH: Der Gallenfarbstoff im Blut. Leiden 1918.
- HUECK: Pathologische Pigmentierung. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III, Abt. 2, S. 298. 1921.
- KRETZ: Über Hypertrophie und Regeneration des Lebergewebes. Wien. klin. Wschr. **1894 I**, 365.
- Über Lebercirrhose. Wien. klin. Wschr. **1900 I**, 271.
- Die Störungen der Leber- und Pankreassekretion. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II, Abt. 2, S. 462 (1913).
- KÜSTER, W.: Jetzige Kenntnisse der Gallenfarbstoffe. Z. physiol. Chem. **121**, 80 (1922).
- LIEBERMEISTER: Die Pathogenese des Ikterus. Dtsch. med. Wschr. **16**, 365 (1893).
- u. MINKOWSKI: Diskussion über chronische Leberentzündung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1892**, 125—127.
- LOELE: Versuch einer theoretischen Deutung der Struktur der Milz. Fol. haemat. (Lpz.) **14** (1913).
- MANN u. MAGATH: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpation. Erg. Physiol. **23**, 212 (1924).
- McNEE: Gibt es einen echten hämatogenen Ikterus? Med. Klin. **28** (1913).
- MEULENGRACHT: Chronischer hereditärer hämolytischer Ikterus. Leipzig 1922.
- MINKOWSKI: Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. (3. Über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel.) Arch. f. exper. Path. **21 I**, 41 (1886).
- Zur Pathogenese des Ikterus. Z. klin. Med. **55**, 34 (1904).
- u. NAUNYN: Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. (2. Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben.) Arch. f. exper. Path. **21 I**, 1 (1886).
- MIYAKE: Über Aurantiasis cutis BAELTZ. Arch. f. Dermat. **147**, 184 (1924).
- MÜLLER, FRIEDRICH: Untersuchungen über Ikterus. Z. klin. Med. **12**, 80 (1887).
- NAEGEL: Lehrbuch der Differentialdiagnose. Leipzig 1937.
- NAUNYN: Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Reicherts u. du Bois' Arch. **1868**, 401; **1869**, 579.
- Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892.
- OHNO: Zur Frage der Pathogenese des Ikterus. Med. Klin. **1927 II**.
- OSTWALD, WILHELM: Die Farbenfibel. Leipzig 1920.
- RÖSSLE: Hepatose und Hepatitis. Schweiz. med. Wschr. **1929 I**, 4.
- RECKLINGHAUSEN, V.: Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs, S. 434. 1883.

- SENATOR: Über Icterus und akute Leberatrophy bei Syphilis. Verh. Kongreß inn. Med. 1893, 185.
- SHIMIZU: Gallensäuren. Okayama 1935.
- STADELMANN: Der Ikterus. Stuttgart 1891.
- TAKATA MAKI: Über die TAKATA-Reaktion im Blut. Kobe 1935.
- VIRCHOW: Über das Epithel der Gallenblase und über einen intermediären Stoffwechsel des Fettes. Virchows Arch. 11, 574 (1857).
- YONEMURA: Über die Gallensäurebildung. J. of Biochem. 7 I, 101—116 (1927).

Einleitung.

Wenn man ein Symptomenbild wie die Gelbsucht, welches klinisch den verschiedensten Krankheitszuständen zugeordnet sein kann, in den Mittelpunkt differentialdiagnostischer Erwägungen stellt, so besteht ein Haupterfordernis darin, die wesentlichen Merkmale dieser Symptomgruppe auch sprachlich auseinander zu halten. Denn da das Merkmal „Ikterus“ als Sammelsymptom ohne straffe klinische Zuordnung diagnostisch nur von beschränktem heuristischen Wert ist, so hat man die Bindung einer Gelbsucht an die verschiedensten Krankheiten von jeher dadurch zum Ausdruck gebracht, daß man den Allgemeinbegriff durch zusätzliche Bezeichnungen unterteilte. Auf diese Weise gelangt man zu einem besonderen Bezugssystem der Gelbsucht, mit dem man eine klinische Differentialdiagnose betreiben kann. Als derartige Zusatzbezeichnungen spielen klinische, morphologische, pathologisch-anatomische, patho-physiologische und ätiologische Momente eine Rolle. Da hierbei, wie bei allen biologischen Fragestellungen, subjektive (theoretische) Auffassungen sich mit objektiv belegten Tatsachen häufig zu vermischen pflegen, so hat sich der ärztliche Sprachschatz um den klinischen Begriff des „Ikterus“ zu einer Mannigfaltigkeit entwickelt, die beinahe wie eine babylonische Sprachverwirrung anmutet. Der Grund hierfür liegt einerseits darin, daß früher jeder neue klinische Befund auf dem Gebiete der Gelbsucht theoretisch untermauert wurde und damit zur Hypothesenbildung führte. Ältere Ansichten mußten ihrerseits später neuen entgegenstehenden Erkenntnissen zwangsläufig weichen. Jeder neue Begriff bildete den Anlaß zu einer neuen Bezeichnung. Der ältere Begriff jedoch, gegen den sich die neue Ansicht durchsetzte, blieb wegen der objektiven Unsicherheit des Krankheitsgeschehens häufig bestehen, besonders wenn er von anerkannten Klinikern aufgestellt worden war. Auf der anderen Seite wurden mit dem Begriff der „Gelbsucht“ Anschauungen verbunden, die, wie wir heute wissen, keine pathogenetischen Beziehungen zu ihm haben. Aus diesen Gründen leiden wir bei der Klinik der Gelbsucht an einem Übermaß von Bezeichnungen, die auf der einen Seite die zu fordernde Ausschließlichkeit des Einteilungsprinzips vermissen lassen und daher differentialdiagnostisch unbrauchbar sind, zugleich aber auf der anderen Seite eine große Zahl synonyme Ausdrücke für denselben klinischen Begriff darstellen und daher nicht selten mißverständlich benutzt werden können und auch werden.

Sucht man nur die bekanntesten Sonderbegriffe, die aus dem klinischen Allgemeinbegriff „Ikterus“ im Laufe der Jahre entwickelt wurden, einzuordnen, so gelangt man zu etwa neun großen Beziehungsgruppen.

Es sei zugegeben, daß in der nachfolgenden Übersicht, die keinen Anspruch auf absolute Vollständigkeit erhebt, einzelne Bezeichnungen vom Urheber die

eine oder andere besondere klinische Note zuerteilt bekommen hatten, die vielleicht auch nach den heutigen Kenntnissen anerkannt werden kann. Doch sind in der Mehrzahl die Bezeichnungen auch im klinischen Gebrauch synonym. Daher ist ihre Zusammenfassung im Sinne einer Vereinfachung berechtigt.

A. Einteilung nach allgemeinen Gesichtspunkten.

I. Mechanischer Verschlusßikterus: Mechanischer Ikterus, Verschlusßikterus, Okklusionsikterus, Stauungsikterus, Retentionsikterus, Resorptionsikterus, spastischer Ikterus, dyskinetischer Ikterus, Icterus ex emotione bzw. Icterus nervosus.

II. Hepatischer Ikterus (Hepatoze): Toxischer Ikterus, hepatischer Ikterus, sog. Icterus catarrhalis, Icterus simplex bzw. gravis, Diffusionsikterus (LIEBERMEISTER, MINKOWSKI), akachektischer Ikterus, Ictère biliphéique (GUBLER), biliöser Ikterus, bakterio-toxischer Ikterus, medikamentöser Ikterus, septischer Ikterus.

III. Anhepatischer Ikterus. Anhepatogener Ikterus, Ictère hémaphéique (GUBLER), hämolytischer Ikterus, acholurischer Ikterus, pleiochromer Ikterus, polycholer Ikterus (beide auch als Reabsorptionsikterus bezeichnet), Suppressionsikterus (Sekretionsstörung der Leber für anhepatisches Bilirubin), cythämolytischer Ikterus, hämato-hepatogener Ikterus, inogener (mesenchymaler) Ikterus.

IV. Ikterus bei Leberentzündungen (hepatitischer Ikterus, Cirrhosen mit Ikterus, Pigmentcirrhosen):

B. Einteilung nach besonderen klinischen Prinzipien unter Zugrundelegung

V. der Ätiologie: Icterus syphiliticus, Icterus epidemicus, Icterus infectiosus, septischer Ikterus, gonotoxischer Ikterus, biliöser Ikterus, Icterus ex inanitione, allergischer Ikterus;

VI. des Vorkommens: Icterus gravidarum, Icterus neonatorum (letzterer gehört teils zum hepatischen, teils zum anhepatischen Ikterus);

VII. des Verlaufes: Icterus prolongatus, Icterus chronicus, intermittierender Ikterus, Ictère à répétition;

VIII. der Pathogenese (auf Grund meist hypothetischer Anschauungen): Dermatogener Ikterus, Destruktionsikterus (Destruktion der Leberbälkchen), Diffusionsikterus (funktionell dynamische Anschauungen über Fehlleitung der Gallensekretion innerhalb der Leberzelemente) synonym mit dynamischem Ikterus;

IX. des chemisch-diagnostischen Befundes: Icterus dissociatus (BRULÉ, Gallensäuren im Harn bei fehlender Bilirubinämie bzw. umgekehrt, Bilirubinämie ohne Cholorurie), cholämischer Ikterus, acholurischer Ikterus.

Nach unserer heutigen Kenntnis des Ikterusproblems kommen wir für differentialdiagnostische Zwecke mit einer ersten groben Unterteilung in zwei große Hauptgruppen aus:

A. Hepatisch bedingte Ikterusformen.

B. Anhepatisch bedingte Ikterusformen.

Die Gruppe A umfaßt dabei als Untergruppen:

I. den mechanischen Verschlusßikterus,

II. den hepatotoxischen Ikterus,

III. die Mischformen, insbesondere die Leberentzündungen (Cirrhosen).

Die Untergruppe B wird eingeteilt in die hämolytischen Ikterusformen, den Ikterus bei genuinen Anämien und den Ikterus durch Blutzerfall.

Bewertung der Gelbsucht bei der Differentialdiagnose.

Es gibt kaum ein Krankheitsmerkmal, welches für die Verwertung innerhalb der Differentialdiagnose der inneren Krankheiten so mannigfache Deutung zuläßt wie die Gelbsucht. „Die Zahl der Krankheiten, bei welchen Ikterus beobachtet wurde“, berichtet STADELMANN, „ist enorm, so daß man fast zu dem Ausspruche gezwungen wird, daß es kaum eine Krankheit gibt, bei der nicht gelegentlich Ikterus, wenn auch nur als Komplikation, auftreten kann“. Nimmt man hinzu, daß neben der eigentlichen Bilirubingelbsucht eine Anzahl anderer pathologischer Pigmentablagerungen ebenfalls zu Gelb-Braunfärbungen der

Haut führen können und von den eigentlichen Ikterusformen abgetrennt werden müssen, so erkennt man die Schwierigkeit der symptomatologischen Einordnung des Ikterus in die verschiedenen Krankheitsbilder. Man wird deshalb eine Gelbfärbung der Haut, der Schleimhäute und der Konjunktiven (nicht aber der Skleren, wie in Lehrbüchern fälschlicherweise immer wieder behauptet wird — die Franzosen sprechen eindeutig von *Ictère des conjonctives*) sowie der inneren Organe, mit bedingten Ausnahmen im Bereich des Zentralnervensystems, nur dann als Symptomenbild eines Ikterus bezeichnen, wenn gleichzeitig Störungen im Gallenfarbstoffwechsel nachzuweisen sind. Diese sind im besonderen gekennzeichnet durch eine Überladung des Blutes mit Bilirubin als dem Abbauprodukt des Hämoglobins. Diese Hyperbilirubinämie kann bei der Untersuchung noch andauern oder bereits abgelaufen sein. Eine zuverlässige Feststellung des Grades von Gelbfärbung der Haut, die als echter Ikterus klinisch zu bezeichnen wäre, besteht ebensowenig. Im ärztlichen Sprachgebrauch wird man daher die Bezeichnung „Ikterus“ nur allen jenen Fällen vorbehalten, bei welchen neben der ikterischen Hautfarbe eine sichere Gelbfärbung der Augenbindehäute als Ausdruck einer Bilirubinämie vorhanden ist. Durch diese Einschränkung wird die Gruppe der Pigmenteinlagerungen durch andere Farbstoffe mit gelbbraunem Farbton abgetrennt. Der Begriff des Ikterus oder der Gelbsucht bleibt damit den verschiedenen Formen des Bilirubinikterus (Gallenfarbstoffgelbsucht) vorbehalten.

Pigmentkrankheiten nichtikterischer Natur.

Für die diagnostische Abgrenzung der Gallenfarbstoffgelbsucht (Bilirubinikterus) am Krankenbett ist eine Übersicht der Art und Verbreitung anderer Pigmenterkrankungen notwendig. Man unterscheidet bei den Pigmenteinlagerungen je nach der Herkunft endogene und exogene Pigmente. Unter den endogenen Pigmenten spielen die Abbaustoffe des roten Blutfarbstoffs, des Hämoglobins, die bedeutsamste Rolle. Daneben gibt es aber eine größere Anzahl von anderen gelben Körperfarbstoffen, mit denen sich Serum, Haut und innere Organe beladen können. Auch diese führen unter Umständen zur Gelbfärbung der Haut. Charakteristisch für das Prinzip dieser diffusen Gelbfärbungen ist der hellgelbe Farbton der Lipochromfarbstoffe. Man findet sie als Begleitstoffe des Fettes. Sie stehen chemisch den Sterinen nahe. Die gelbe Tönung der lokalen Pigmentierungen bei Xantheleasmen, Xanthomen wird durch Lipochrom verursacht. Der Farbstoff des Corpus luteum der Ovarien ist ebenfalls mit ihm verwandt. In dieselbe Klasse gehören von chemisch bekannten Stoffen Carotin, Vitamin A, Xanthophyll und das zu ihm in Beziehung stehende Antisterilitätsvitamin E; ferner der gelbe Farbstoff des Eidotters, das Lutein. Das Lipochrom hat auch deswegen eine große Bedeutung für die Zelle, als es zusammen mit dem Lactoflavin, dem Wachstumsfaktor der Vitamin B₂-Gruppe, einen Teil des sog. zweiten oder gelben Atmungsferments darstellt. Soweit diese Farbstoffe im Übermaß mit der Nahrung zugeführt werden, können sie zu leichten Gelbfärbungen der Haut beitragen. Bekannt ist dies vor allem vom Carotin.

Auch bei multiplen melanotischen Tumoren kann es zu einer diffusen Hautpigmentierung kommen, die mit den dunklen Formen des Melasikterus verwechselt werden können. Verursacht wird diese Hautpigmentierung durch Einlagerung eines proteinogenen Pigments. Muttersubstanz für das Pigment

„Melanin“, welches auch in der normalen Haut der brünetten Menschen, in den Haaren und in den Augenpigmenten vorkommt, ist das Dioxyphenyl-alanin (in der Abkürzung „Dopa“ genannt) und die Brenzkatechinessigsäure. Da die Melaninbildung in den Pigmentzellen durch Licht und Wärme besonders angeregt wird, so erfolgt die normale Bräunung der Haut ohne Beteiligung von Bilirubin auch durch die Sonnenbestrahlung. In die Klasse der Melanine gehört ebenfalls das beim Morbus Addison auftretende bronzartige Hautpigment, welches die belichteten Körperteile sowie Brustwarzen, Haut und Genitale, Achselfalten, ferner Lippen und Wangenschleimhaut und Hornhautrand befällt. Man ist heute der Ansicht, daß ein Mangel an Ascorbinsäure (Vitamin C) die Bildung des Adrenalins aus Dioxy-phenylalanin verhindere, und daß es auf diesem Wege zur Pigmentierung bei Morbus Addison kommen könnte. Von der eigentlichen Bilirubinpigmentierung beim Ikterus lassen sich die Pigmentierungen durch Dopa und andere Melanine bei aufmerksamer Betrachtung unterscheiden. Die Melaninpigmentierung hat einen etwas bronzartigen braungrauen Charakter, der zum Teil durch Veränderungen der anatomischen Beschaffenheit der Haut bedingt sein dürfte. Verstärken kann man diese Eigenart des Farbtons durch Reiben der Haut. Schwierig wird die Unterscheidung erst, wenn z. B. ein gebräunter pigmentreicher Kranker im Kreislaufkollaps zur Beobachtung gelangt. Dabei kann sich die angeborene Pigmentierung des Betreffenden leicht fälschlicherweise als dunkler Verdinikterus darstellen und zeitweise zu Verwechslungen Anlaß geben. Fleckenweise gelbe bis gelbbraune Pigmentierungen der Haut, beispielsweise in der Schwangerschaft oder bei kachektischen Zuständen oder nach wiederholter Anwendung heißer Kompressen, werden in der Mehrzahl ebenfalls durch melaninartige Körper hervorgerufen. Sie sind zuweilen von lokalen echten Bilirubinpigmentierungen bei Hautblutungen nach Kontusionen schwierig zu unterscheiden.

Eine weitere Gruppe der endogenen Pigmente sind die Harnchromogene, welche man früher unter dem Sammelnamen Urochrom zusammenfaßte. Auch diese Pigmente führen zeitweilig zu echten Hauteinlagerungen und können einen Ikterus vortäuschen. Mit Sicherheit kann man heute sagen, daß der Anteil, welchen die direkten Blutfarbstoffderivate an diesem gemischten Chromogen haben, verhältnismäßig gering ist. Er beschränkt sich mit Wahrscheinlichkeit auf die Urobilinquote allein. Der größte Teil der Chromogene des Harns stammt dagegen aus Substanzen, die durch Abbau des Eiweißmoleküls entstehen. Sie treten vermehrt auf, wenn der Körper fieberhafte und zehrende Krankheitsprozesse, z. B. Tuberkulose, Infektionskrankheiten, Geschwulstkrankheiten durchmacht. Die hierbei eintretende dunkle Harnfarbe beruht auf einer Vermehrung der normalen Harnchromogene. Ein Teil dieser Stoffe ist gleichzeitig die Ursache für die positive Diazoreaktion. Man vermutet, daß die Harnchromogene zum Teil Abkömmlinge des Tyrosin und des Tryptophan sind. Ikterusartige Pigmentationen durch Harnchromogene findet man beim Morbus Gaucher und bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. Eine genaue Harnuntersuchung auf Chromogen liefert bei diesen Krankheiten die Differentialdiagnose gegenüber der echten Gelbsucht.

Daß Porphyrine zu gelbsuchtähnlichen Pigmentierungen der Haut führen können, ist besonders durch den klinisch lehrreichen Fall PETRY erwiesen. Durch die Untersuchungen von HANS FISCHER ist wahrscheinlich gemacht worden,

daß die für den Porphyrinikterus in Betracht kommenden Harnchromogene vom Koproporphyrin abstammen und im Organismus selbst synthetisiert werden können. Neben dem Uroerythrin kommt auch dem Urochrom B (HEILMEYER) für die Entstehung gelblicher Hautkolorite eine Bedeutung zu, um so mehr als diese beiden Körper, vor allen Dingen aber der letztere, die Serumfärbung deutlich beeinflussen. Dasselbe gilt für das von BINGOLD entdeckte Blutfarbstoffabbauprodukt Pentdyopent. Durch ein pathologisches Blutabbauprodukt, welches im normalen Blutabbau als Zwischenstufe nicht erscheint, das Hämatin, entsteht zuweilen die besondere Form des ins Bräunliche schillernden Hämatinikterus. Ein Hämatinikterus kann auftreten bei perniziöser Anämie, bei Blutzerfall durch Blutgifte und Bakteriengifte (vor allem bei Gasbrand), bei Malaria (Schwarzwasserfieber) und bei Blutungen in die freie Bauchhöhle. Allen diesen, durch Harnchromogene oder verwandte Farbstoffe hervorgerufenen ikterusähnlichen Hautpigmentierungen ist es eigen, daß sie niemals stärkere Grade annehmen und kaum je zum Konjunktivalikterus führen. Als Beispiel sei hierbei im besonderen an die subikterischen Hautfarben bei chronisch Nierenkranken erinnert. Im Gegenteil, auffällig ist bei dieser Kategorie der leichten Gelbsucht, daß sich die Skleren unter den farblosen Konjunktiven meist durch eine weißblaue Färbung auszeichnen. Zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der durch Harnchromogene verursachten Ikterusformen gegenüber dem Bilirubinikterus sei ferner darauf hingewiesen, daß selbst beim leichten Bilirubinikterus die gelbe Hautfarbe in ihrer Tiefe tageweise auffällig wechseln kann, während der sog. Urochromikterus seine konstante Pigmentierungstiefe beizubehalten pflegt.

Eine weitere Ursache für die exogenen Pigmentierungen, welche einen Ikterus vortäuschen können, ist in der Zufuhr von Nahrungsmitteln und Medikamenten zu suchen. Wir unterscheiden als Pigmentträger in diesem Sinne: Nahrungsmittel, Farbstoffe und Metalle. Menschen, die ein Übermaß von Karotten und Tomaten zu sich nehmen, sollen nach den Angaben von HESS und MYERS und nach HEAD und JOHNSON eine Hautpigmentation bekommen, welche an einen leichten Ikterus erinnert. MIYAKE hat eine ähnliche Hautpigmentation nach übermäßigem Genuß von Apfelsinen beobachtet. Ähnliche Pigmentierungen können nach dem Genuß von Safran auftreten. Verwandt mit diesen Pigmentierungen ist auch die Xanthosis diabetica, welche bei den Diabeteskranken zu beobachten ist, die schnell auf eine fettreiche Gemüsekost umgesetzt werden. Bei solchen Kranken bemerkt man nicht selten eine intensive Gelbfärbung der Hand- und Fußflächen. Von den Gemüsen ist vor allen Dingen Spinat nach dieser Richtung hin wirksam. Dies läßt sich daraus erklären, daß durch übermäßige Spinatzufuhr große Mengen von Xanthophyll dem Körper zugeführt werden, welches die diabetische Fettleber nur ungenügend zu verarbeiten vermag (Safranleber).

Eine Reihe von Metallen und Metalloiden, die zu Heilungszwecken dem Körper zugeführt werden, können ebenfalls artefizielle Pigmentierungen auslösen, welche z. B. von der Pigmentierung bei einem lange bestehenden Verschlußikterus manchmal nicht zu unterscheiden sind. Bekannt ist das Krankheitsbild der Argyrie nach chronischem inneren Gebrauch von Silbersalzen, z. B. bei der Tabes, der Epilepsie oder beim Ulcus ventriculi. Die Verfärbung der Haut bei der Argyrie ist zwar generalisiert, tritt aber im Gesicht, an den Händen und an den Gelenkbeugen stärker hervor. Zuweilen sind auch die Schleimhäute dabei

pigmentiert. Die Hautfarbe ist mattgrau bis mattbräunlich. Von ikterischen Verfärbungen, z. B. bei Melasikterus durch Bilinigrin, ist die Färbung bei der Argyrie durch den deutlichen Metallglanz unschwer abzutrennen. Schwerer jedoch ist die diagnostische Unterscheidung der allgemeinen Hautpigmentierung vom Melasikterus bei der chronischen Arsen- und Wismutvergiftung. Die Arsenmelanose kann durch alle Arsenpräparate und unabhängig von der Form ihrer Anwendung auftreten. In der Regel werden zuerst die schon normalerweise verstärk pigmentierten Körperstellen, wie Achselfalten und Genitalgegend, befallen. Bei längerem Gebrauch kommt es jedoch meist zu einer diffusen Verfärbung der Haut. Die Farbe wechselt zwischen einem hellen Braun und einem dunkeln Graubraun. Ähnlich wirkt sich das Wismut aus. Eine Eigenbeobachtung zeigte bei einem Kranken, der in der ambulanten Praxis seit 1½ Jahren wegen eines Ulcus ventriculi mit der üblichen Kombination von Belladonna, Magnesiumsuperoxyd, Natriumbikarbonat und Wismutkarbonat behandelt worden war, eine tiefgraue Pigmentierung der gesamten Körperhaut, die erst nach wochenlanger Behandlung zurückging.

Die in den letzten Jahren zunehmend in Übung gekommene Behandlung akuter und chronischer Infekte mit chemotherapeutisch wirksamen Farbstoffen hat dazu geführt, daß nicht selten Kranke mit der Diagnose „Ikterus“ in die Klinik eingeliefert werden, bei denen in Wirklichkeit eine Pigmentierung durch die angewandten Farbstoffmedikamente vorliegt. Zuweilen äußern die einweisenden Ärzte dabei die Ansicht, daß es sich um einen echten Bilirubinikterus handeln müsse, weil eine Leberschädigung durch den Farbstoff objektiv nachgewiesen werden könne. Das gilt besonders von Farbstoffen dieser Gruppe, von denen man weiß, daß sie zum Teil durch die Leber ausgeschieden werden. Es sei in diesem Zusammenhang an das Pyridium oder an den in der Lebertherapie verwendeten gelben Farbstoff aus Temoe-lawak erinnert. Bekannt ist die ikterische Färbung nach wiederholten und großen Gaben von Prontosil und Prontosilabkömmlingen aus der Klasse der Aminosulfone oder nach Trypflavin. Auch Wundspülungen großen Grades mit Vuzin und Rivanol können durch Resorption des Farbstoffes zu gelben Pigmentierungen führen. Eine Eigenbeobachtung bezeugt z. B. eine ikterusähnliche Pigmentierung nach längerem Gebrauch von Pyridium bzw. von Neotropin. Hier ging die Pigmentierung so weit, daß auch die Konjunktiven befallen wurden und jeder Nichteingeweihte einen echten Bilirubinikterus diagnostiziert hätte. Der färberische Nachweis des Neotropins in einer künstlich gesetzten Hautquaddel sprach aber durchaus für eine echte Neotropineinlagerung bei dem Kranken. Schließlich sei noch der Gelbsucht gedacht, die beabsichtigt oder beruflich durch Pikrinsäure ausgelöst werden kann. Der Pikrinsäureikterus wurde nicht nur im Kriege zu Täuschungszwecken benutzt, sondern spielt auch heute bei den Gefangenen zur Irreführung des Anstaltsarztes eine Rolle. Bei Arbeitern in Sprengstofffabriken, welche viel unter Pikrinsäurestaub zu leiden haben, findet man den Pikrinsäureikterus nicht allzu selten als Berufsschädigung. In allen diesen Fällen exogener Pigmentierungen führt eine genaue Erhebung der Vorgeschichte meist zur richtigen ärztlichen Erkenntnis. Objektiv gestützt werden kann diese Diagnose manchmal durch in vivo auszuführende Hautquaddelreaktionen (Intracutanreaktionen bzw. Untersuchung des Inhalts von künstlich gesetzten Kantharidenblasen).

Die Gallenfarbstoffgelbsucht.

Gegenüber den oben beschriebenen Pigmentierungen (Pigmentosen) ist die Bezeichnung Gelbsucht oder Ikterus der eigentlichen Gallenfarbstoffgelbsucht im ärztlichen Wortschatz vorbehalten geblieben. In der Praxis wird deswegen das Symptom Ikterus zunächst mit einer direkten Erkrankung der Leber in Zusammenhang gebracht. Dieser diagnostische Kurzschluß in der Überlegung, der die Bedeutung und Verbreitung der hämatogenen Ikterusformen übersieht, beruht nicht zum kleinen Teil auf der historischen Überlieferung. Es ist das Bild des katarrhalischen Ikterus, jener Gelbsuchtsform, welche bei relativem Wohlbefinden des Kranken den Ikterus lediglich als Schönheitsfehler empfinden läßt, was so häufig auch für den Arzt den Zusammenhang zwischen einer Diät-sünde und einer leichten Leberschädigung zu beweisen scheint. Inwieweit das symptomtenarme Bild des katarrhalischen Ikterus allein bei nachgewiesenen Leberkrankheiten vorherrscht, mag an Hand der nachfolgenden Aufstellung von CABOT hervorgehen: Unter 661 Fällen von Gelbsucht wurden klinisch und teilweise autoptisch als Ursache nachgewiesen:

Gallensteinleiden	369mal,	d. h. in etwa	56%
Katarrhalischer Ikterus	131 „	„ „ „	20%
Leberkrebs	58 „	„ „ „	9%
Lebercirrhose	48 „	„ „ „	7%
Gallenblasenkrebs	26 „	„ „ „	4%
Pankreaskrebs	17 „		
Magenkrebs	12 „		
Duodenalerkrankung	1 „		

Danach ist als Ursache der Gelbsucht ein katarrhalischer Ikterus in den von CABOT beobachteten Bevölkerungskreisen mit etwa 20% anzunehmen, während der echte Verschlußikterus durch Stein fast 3mal so häufig vorkommt. Diese Erfahrung hat in früheren Jahren dazu geführt, jede Form von Gelbsucht, also auch den katarrhalischen Ikterus, bei dem ein Verschluß durch ein solides Hindernis nicht nachzuweisen war, ebenfalls auf eine Behinderung des Gallenabflusses zurückzuführen. Man nahm an, daß bei allen Formen von Ikterus ohne Stein oder ohne sonstigen festen Verschluß eine Verstopfung der größeren Gallenwege durch katarrhalisch veränderte zähe und dickflüssige Galle aus den kleinkalibrigen Cholangien bedingt sei. Diese Ansicht führte VIRCHOW dazu, den Begriff des Icterus catarrhalis als Verschlußikterus, bedingt durch einen aus Schleim und Epithelmassen bestehenden weißlichen Pfropf im Mündungsgebiet des Choledochus, aufzustellen. In der Folgezeit hat die Klinik und die pathologische Anatomie auf Grund genauester Befunde die Unhaltbarkeit dieses Begriffes aufgezeigt. Trotzdem wirkt auch heute noch die VIRCHOWSche Anschauung, welche er gegen bessere Erkenntnis aus seinen jüngeren Jahren (damaliges Eintreten für den hämatogenen Ikterus) späterhin starr aufrecht erhielt, bei den Vertretern der Lehre vom reinen Stauungsikterus nach und erschwert die diagnostischen Erwägungen bei der Auswertung einer Gelbsucht.

Die französische Medizin ist dieser Anschauung schon frühzeitig entgegengetreten, und kein geringerer als GUBLER hat in den 80iger Jahren neben dem Begriff des „ictère biliphéque“ den des „ictère hémaphéque“ vertreten, nach meiner Meinung ein Grund mit dafür, daß die französische Medizin unbeschwert durch die besondere Autorität des pathologischen Anatomen durch Jahrzehnte lang auf dem Gebiete des Ikterus führend gewesen ist. Wenn NAUNYN durch

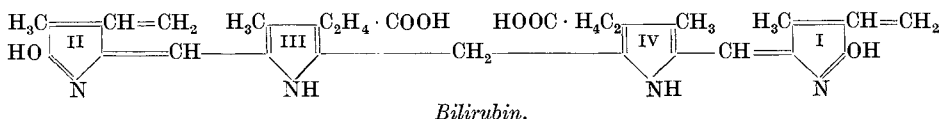
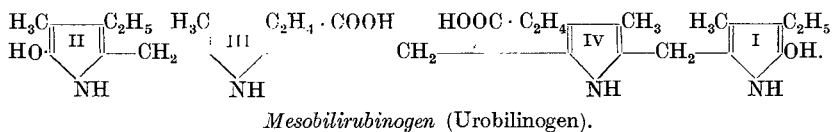
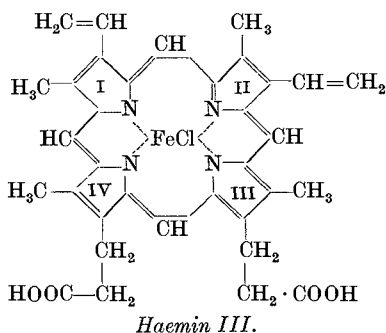
die Aufstellung seines Begriffes der Cholangie gegen die Vorherrschaft des katarrhalischen Ikterus im Sinne VIRCHOWS nur zeitweise erfolgreich Front machen konnte, so besteht das unbestreitbare Verdienst dieses großen Klinikers in Deutschland doch darin, die Ärzte bei der differentialdiagnostischen Einreihung des Symptoms Ikterus zu erhöhter kritischer Einstellung gezwungen zu haben. Heute, nachdem die Entwicklung des Ikterusproblems durch die Beziehungen des intrahepatischen Ikterus zu den krankhaften Vorgängen an den OHNO-ASCHOFFSchen Ampullen klarer zutage tritt, kann man den NAUNYNSchen Gedankengängen über die Abtrennung der Cholangie, d. h. eines Ikterus ohne eigentliche entzündliche Veränderungen an den Gallenwegen, von den cholangitischen Ikterusformen als erstem gelungenen Lösungsversuch der differentialdiagnostischen Auflösung des Begriffes Icterus catarrhalis die Anerkennung nicht versagen. Unsere diagnostischen Erwägungen bei der Aufgliederung und Einreihung eines monosymptomatischen Ikterus werden sich daher auch besonders mit dem sog. Icterus catarrhalis zu beschäftigen haben.

Räumt man auf der einen Seite somit diesem Sammelbegriff eine Schlüsselstellung im großen Gebiet der hepatischen Ikterusformen ein, so wird man die Gruppe des hämatogenen Ikterus um das Zentralproblem des hämolytischen Ikterus gruppieren müssen. Wenn noch NAUNYN schreiben konnte: „Es ist nicht bewiesen, daß hämatogener Ikterus vorkommt. Doch ist es bis jetzt auch nicht bewiesen, daß der Gallenfarbstoff beim polycholischen Ikterus nicht im lebenden und kreisenden Blute, sondern in der Leber entsteht“, so sind wir heute durch den Fundamentalversuch von MANN und MAGATH über die experimentelle Entstehung der verschiedenen Bilirubinformen beim leberlosen Tier und damit im Bereiche des anhepatischen Ikterus unterrichtet. Reihen sich die hepatisch bedingten Formen des Ikterus anatomisch um die Leberzelle und erst in zweiter Linie um das Reticuloendothel, so gruppieren sich die anhepatischen Formen der Gelbsucht um das Reticuloendothel allein, d. h. organbedingt bevorzugt um die Milz. In der großen Mehrzahl aller Fälle von Gelbsucht sind daher Leber und Milz bei diagnostischen Erwägungen hinsichtlich ihrer Funktion genauestens zu untersuchen. Daneben gibt es eine Gruppe von Krankheiten mit Gelbsucht, bei welchen Leber und Milz in gleicher Weise an der Entstehung der Gelbsucht beteiligt sind. Diese Gelbsuchtsformen fallen unter den Begriff der hepatolineaalen Erkrankungen, der von EPPINGER aufgestellt wurde.

Man kann allgemein den Satz aufstellen: Ohne Bilirubinämie kein Ikterus. Dagegen kann bei abklingendem Ikterus das Bilirubin vor dem Verschwinden der Gelbsucht normale Werte erreichen. Da die Störungen des Bilirubinstoffwechsels durch seine Koppelung an den Hämoglobinstoffwechsel enge Beziehungen zwischen dem Hämoglobin und den verschiedenen Bilirubinformen bedingen, so ist es für die Aufstellung einer Differentialdiagnose des Ikterus von größter Bedeutung, auf die Entstehung des Bilirubins kurz einzugehen.

Im Reagensglase ist es trotz verschiedenster Bemühungen — erinnert sei an die Arbeiten von PARISOT, BRUGSCH u. a. — bisher nicht gelungen, Hämoglobin chemisch einwandfrei in Bilirubin abzubauen. Der Abbau des Hb. im Reagensglas führt über das Porphyrin. Dieser Weg wird vom Organismus dagegen selbst bei starkem Hämoglobinzerfall nur bedingt und in kleinen Quantitäten gewählt. Genau ist man über die Herkunft der endogenen Porphyrine nicht unterrichtet, nimmt aber an, daß ein Teil des endogenen Porphyrins beim

Abbau des Muskelfarbstoffs entsteht. Es ist dies wichtig, weil auch für den Porphyrinstoffwechsel die Leber maßgeblich ist. So ist eine pathologische Porphyrinausscheidung meist ein Zeichen für eine Schädigung der Leberfunktion und dadurch von differentialdiagnostischer Bedeutung. Demgegenüber ist das physiologische Endprodukt des Hämoglobinstoffwechsels im Organismus im wesentlichen das Bilirubin.



Bilirubin. Vergleicht man die Konstitutionsformeln von Hämin und Bilirubin, so ergibt sich als bedeutendster Unterschied die Aufspaltung des unter Einschaltung von vier Methingruppen gebildeten Ringsystems der vier Pyrrolkerne. Dabei wird das Eisen gleichzeitig abgespalten. Die Bilirubinfarbstoffkette ist nicht mehr in der Lage, Komplexsalze (Molekülverbindungen) zu bilden. Chemisch gesichert ist hierbei die Tatsache, daß die Bilirubinbildung aus Hämin *direkt* erfolgt, ohne über das Porphyrin als Zwischenprodukt zu verlaufen. Das Mesobilirubinogen, welches aus Bilirubin in alkalischer Lösung durch Reduktion mit Natriumamalgam sich bildet, ist identisch mit dem von HANS FISCHER aus dem Stuhl isolierten Urobilinogen. Bilirubin kann sich nach KÄMMERER auch *in vitro* durch Bakterien in Mesobilirubinogen umwandeln. Allem Anschein nach ist das Mesobilirubinogen chemisch sehr nahe verwandt mit dem im Stuhl vorhandenen Stercobilin. Das färbende Prinzip des Stuhls ist jedoch *nicht* das *Mesobilirubinogen*, sondern ein Kuppelungsprodukt desselben, wahrscheinlich mit Stercobilin. Die bekannten Harnfarbstoffe, Urobilin und Urobilinogen, sind nach ihrem chemischen Verhalten nahe verwandt mit Stercobilin und Stercobilinogen. Ob sie mit diesem identisch sind, ist unentschieden. Bei der diagnostischen Einstufung des sog. Urobilinerikterus ist diese chemische Verwandtschaft mit dem Bilirubin sehr zu beachten.

Das innerhalb und außerhalb der Leber aus dem Blutfarbstoff gebildete Bilirubin wird als färbendes Prinzip der Galle im Darm in Stercobilin und Stercobilinogen unter dem Einfluß reduzierender Bakterien umgewandelt. Die Hauptmasse des Stercobilins wird in der oben erwähnten gekuppelten Form als brauner Stuhlfarbstoff in Mengen von etwa 150 mg täglich mit dem Kot abgesetzt. Der kleinere im Darm resorbierte Teil des Stercobilins kommt über den enterohepatischen Kreislauf zur Leber zurück. Hier wird der größte Teil wieder gallefähig, ein kleinerer Teil, etwa 1% des gesamten Stuhlstercobilins, gelangt auch beim Gesunden in den großen Blutkreislauf und kommt chemisch leicht verändert mit dem Harn zur Ausscheidung. Findet man daher sog. Urobilin bzw. Urobilinogen, in größeren Mengen im Harn, so kann das entweder ein Überangebot von Urobilin im Darm infolge gesteigerter Gallenfarbstoffbildung durch verstärkten Blutzerfall usf. (perniziöse Anämie, hämolytischer Ikterus) bedeuten, oder es zeigt diese Erscheinung eine Schädigung der Abfangfunktion der Leber bei gewissen Lebererkrankungen an. Aus dem oben Gesagten geht weiter hervor, daß die quantitative Erfassung sämtlicher mit dem Stuhl und mit dem Harn ausgeschiedener Urobilinkörper ein Maß für die Größe des Blutzerfalls darstellt. Daß ein Teil des Hämoglobins beim Abbau in normalen, verstärkt in pathologischen Fällen, in Uroerythrin und in Urochrom B umgewandelt wird, muß hierbei Berücksichtigung finden. Für die Diagnostik der Leber- und Milzkrankheiten hat man daher in der Größe des Harnfarbstoffquotienten ein Maß für den Umfang der pathologischen Blutzerfallsprozesse. Diese für den Praktiker äußerst wichtige Harnschau war in früheren Jahrhunderten zu einer großen ärztlichen Kunst entwickelt und verdient auch heute noch besondere Beachtung. Da der physiologische Abbau des Hämoglobins ohne Zwischenstufen direkt zum Bilirubin und zu den Harnfarbstoffen verläuft, so ist das Erscheinen von Hämatin im Blutserum von besonderer pathologischer Bedeutung. Bei manchen Krankheiten, z. B. bei hämolytischen Anämien einschließlich der perniziösen Anämie, bei schweren Körperhöhlenblutungen, bei Gasbrand usf., wird diese Hämatinämie manchmal so stark, daß Blutserum und Haut des Kranken eine kaffeebräunliche Färbung annehmen. Dieser Hämatinikterus kann den Bilirubinikterus überdecken und die Differentialdiagnose einer Gelbsucht empfindlich stören.

Hämatoidin und Hämosiderin, zwei in der pathologischen Anatomie als Blutfarbstoffabbauprodukte sehr gewertete Pigmente, sind nach den Untersuchungen von HANS FISCHER in ihrem chemischen Aufbau endgültig geklärt. Das Hämatoidin ist identisch mit dem Bilirubin, während das Hämosiderin mit Wahrscheinlichkeit nicht zu den Pigmenten gehört, sondern chemisch ein einfaches Eisenoxydhydrat darstellt.

Neben dem Bilirubin werden im älteren Schrifttum eine Reihe weiterer Gallenfarbstoffe genannt, so das Biliverdin, Bilifuscin, ferner Biliprasin, Bilihumin, Bilicyanin, Bilinigrin, Choleprasin und Choletelin. Wenn auch ein Teil dieser Farbstoffe nach Ansicht von HANS FISCHER Kunstprodukte bzw. Gemische und durch Verunreinigung verändertes Bilirubin darstellen, so möchten wir für das Biliverdin wenigstens eine chemisch einheitliche Struktur annehmen. Nach KÜSTER ist die Formel des Biliverdins, $C_{33} H_{36} N_4 O_8$, gegenüber der des Bilirubins, $C_{33} H_{36} N_4 O_6$, um zwei Sauerstoffatome reicher und daher als ein Oxydationsprodukt des Bilirubins aufzufassen. Es kommt nach KÜSTER

in der Galle verschiedener Tiere im erbrochenen galligen Mageninhalt, in Vogeleierschalen, im Harn bei Ikterus und bisweilen in Gallensteinen (Verdinkalksteine) vor. HAYCRAFT und SCOFIELD wollen Biliverdin durch Ammoniumsulfhydrat wieder zu Bilirubin reduziert haben. Wenn auch für die physiologische Chemie die Frage nach der Konstitution des Biliverdins noch nicht als gelöst betrachtet werden kann, so ist für die Klinik der grüne Gallenfarbstoff ein Begriff, der zur Zeit bei der Unterscheidung der klinischen Gelbsuchtsformen nicht zu entbehren ist. Färberisch, so viel steht fest, läßt sich die ganze Skala der Farbtonungen bei den verschiedensten Formen des Ikterus durch eine Mischung des rotgelben Bilirubin mit dem grünen Biliverdinfarbstoff darstellen.

Foetor hepaticus. Ein wichtiges typisches, allein auf die Leber zu beziehendes Symptom neben der direkten Bilirubinämie ist der Foetor hepaticus. Man beobachtet diesen äußerst charakteristischen, an Kuhleber oder frische Kuhmilch (bei Grünfütterung) erinnernden Geruch ausschließlich in der Atemluft von Gelbsüchtigen, wenn deren Leber nicht mehr fähig ist, bestimmte Zwischenprodukte des Fett- und Eiweißstoffwechsels richtig zu verarbeiten. Das riechende Prinzip des Foetor hepaticus gehört nach meinen Untersuchungen mit großer Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der Schwefelaldehyde (Thioaldehyde). Sein Oxydationsprodukt ist in größerer Menge im Dorschlebertran enthalten. Während des Ikterus tritt der Foetor hepaticus immer dann auf, wenn die hepatocelluläre Insuffizienz höhere Grade angenommen hat, d. h. beim Icterus gravis. Der Foetor hepaticus gehört symptomatisch zum Coma hepaticum, ganz gleich aus welcher Ursache die Leber zugrunde geht. Deswegen finden wir den Foetor hepaticus sowohl bei der akuten Leberatrophie als auch zuweilen bei den schweren Endzuständen des Leberschwunds im Gefolge von Lebercirrhosen. Kommt es im Verlaufe einer Gelbsucht zu einem Foetor hepaticus, so ist dieses Zeichen differentialdiagnostisch im Sinne einer hinzutretenden akuten gelben Leberatrophie (Hepatargie) zu verwerten.

Ikterus. Die differentialdiagnostische Bewertung eines einzigen Krankheitszeichens (Symptoms) erfordert ein großes Maß an statistisch erfaßten klinischen Unterlagen und Erfahrungen. Die hieraus entwickelten Erkenntnisse führen zwangsläufig zu Typisierungen, d. h. zur Einreihung bestimmter Verlaufs- oder Erscheinungsarten des Symptoms nach den Regeln der Variationsrechnung. Dies würde, an einer großen Zahl von Krankheitsfällen ausgewertet, zu einer mehr oder minder exakten Beschreibung des herausgestellten Symptoms im Rahmen eines bestimmten Krankheitsbildes führen. Wir kennen solche Typisierungen eines Symptoms z. B. für das Fieber. In diesem Bereiche der Symptomatologie bestehen auf Grund langer Erfahrungen fast eindeutige Zuordnungen bestimmter Fiebertypen in Gestalt von typischen „Fieberkurven“ zu bestimmten Krankheitsbildern. Das geht so weit, daß man z. B. auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten aus der Form der Fieberkurve oft monosymptomatisch die entsprechende Infektionskrankheit diagnostizieren kann. Erinnerung sei hier an die Fieberkurve des Typhus, der Malaria, des Febris recurrens. Manche dieser Kurventypen sind eindeutig geformt, so daß man sie in der Fieberlehre mit bestimmten Eigennamen belegt hat; das PFEIFFERSche Drüsenfieber, die PEL-EBSTEINSche Fieberform, die Febris undulans. Auf dem Gebiete der Hämatologie begegnen wir ebenfalls derartigen Typisierungsversuchen, z. B. bei der Aufstellung typischer Hämogramme, aus welchen monosymptomatisch wesentliche

differentialdiagnostische Schlüsse gezogen werden können. Dieses in der Medizin allgemein übliche, auf Grund einer bestimmten mehr oder weniger exakten Methodik gegründete Verfahren läßt sich bei der Gelbsucht durch Einordnung der verschiedenen Farbtönungen, wie gezeigt werden soll, für die Differentialdiagnostik des Ikterus mit Erfolg verwerten.

Im allgemeinen bezeichnet man als Gelbsucht oder Ikterus deutliche Gelbbis Gelbbraunfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute infolge der Einlagerung von Bilirubin. Die Intensitätsschätzung der Farbtönung ist hierbei mehr oder weniger dem subjektiven Urteil des Beobachters überlassen. Doch besteht im allgemeinen unter Ärzten kein Zweifel darüber, wann man eine Gelbfärbung der Haut als Ikterus bezeichnen wird. Abzusehen ist selbstverständlich bei der krankhaften ikterischen Färbung von der natürlichen Pigmentierung des zu beurteilenden Kranken. Diese erschwert in der Tat nicht selten die klinische Entscheidung darüber, ob im einzelnen ein Ikterus als Krankheits-symptom überhaupt anzunehmen ist. Für alle jene durch Bilirubin bedingten Gelbfärbungen, die auf Grund der Intensität des Farbtons nach überwiegendem Urteil der Beobachter *nicht* als Ikterus bezeichnet werden können, hat man den klinisch sehr brauchbaren Ausdruck „Subikterus“ geprägt.

Nun ist bekannt, daß Farbunterschiede bei gleicher Intensität in keinem Gebiet des Spektrums so schwer zu beurteilen sind wie im Gebiete der *gelben* Farbtönungen, etwa zwischen den Wellenlängen $\lambda = 540-590$, besonders wenn es sich dazu noch um reine Farben im Sinne der OSTWALDSchen Farbenlehre handelt. Nimmt man die verschiedenen Tönungen im Sinne der OSTWALDSchen unbunten Farben, z. B. die Graustufen, die hellklaren, die dunkelklaren und die trüben Farben hinzu, so steht dem Arzt eine solche Mannigfaltigkeit von ikterischen Farbtönungen zur Beurteilung, daß nur an Hand eines großen Krankengutes für die differentialdiagnostische Bewertung der Hautfarbe beim Ikterus klinisch brauchbare Unterschiede aufgestellt werden können. Wir selbst haben seit Jahren mit Hilfe des OSTWALDSchen Farbmessers (Chromometer) solche Untersuchungen durchgeführt.

Eine Vorbedingung für die einwandfreie Einreihung der Gelbfärbung beim Ikterus in eine der vier großen Farbgruppen ist Beleuchtung durch gutes Tageslicht. Es ist hierbei zu beachten, daß der Wandanstrich des Krankenzimmers Täuschungen verursacht. Eine Beobachtung ikterischer Kranker bei künstlichem Licht, auch bei künstlichem Tageslicht, ist für differentialdiagnostische Zwecke nicht möglich. Beim Licht der gelbleuchtenden elektrischen Glühlampe z. B. wird eine ganze Gruppe ikterischer Farben so kompensiert, daß der Kranke bei dieser Beleuchtung von einem nicht ikterischen Menschen kaum unterschieden werden kann. Lediglich die mit einer ikterischen Färbung gekoppelten Grau- und Schwarztonungen sind bei solcher Beleuchtung zu erkennen. In der Praxis wird man deswegen bei der Inspektion eines Ikterischen zu differentialdiagnostischen Zwecken den Kranken bzw. das Krankenbett ans Fenster in das volle Tageslicht bringen müssen.

Will man die Gelbfärbung der Haut beim Ikterus als führendes Symptom in die Differentialdiagnose einbeziehen, so muß man sich auf eine exakte Beobachtung nicht nur der Hautfarbe, sondern auch der Konsistenz, der Dicke, etwaiger atrophischer Erscheinungen der Haut sowie der Grundpigmentierung des Kranken in normalen Tagen einstellen. Dazu gehört die Beachtung der

Regel, daß man z. B. auf Grund der Haarfarbe auf die normale Grundpigmentierung der Haut schließen kann. Die gleiche ikterische Verfärbung hat eine andere Tönung beim rothaarigen pigmentarmen Menschen als bei dunkelhaarigen Rassen, z. B. bei stark pigmentierten Südländern.

Man kann nun auf der Grundlage zahlreicher exakter Messungen an ikterischen Kranken mit dem OSTWALDSchen Chromometer im allgemeinen vier Grundfarbtypen der Gelbsucht unterscheiden und zwar:

1. Den *Flavinikterus* (Krankheitstyp: perniziöse Anämie),
2. den *Rubinikterus* (Krankheitstyp: akute gelbe Leberatrophy),
3. den *Verdinikterus* (Krankheitstyp: chronisch hämolytischer Ikterus),
4. den *Melasikterus* (Krankheitstyp: lang anhaltender Verschlußikterus).

Der Flavinikterus bildet dabei wegen seiner Ätiologie eine Gruppe für sich.

Subikterus. Außer den drei letzteren, färberisch zweifelsohne als echte Ikterusformen zu bezeichnenden satten Gelbtönungen der Haut werden auf der anderen Seite schwache bis schwächste zusätzliche gelbe Farbtöne über das Eigenpigment hinaus als Subikterus klinisch allgemein anerkannt, wenn dabei eine ikterische Färbung der Konjunktiven nachzuweisen ist. Auf der anderen Seite ist es natürlich, daß jede klinisch als einwandfrei anerkannte Gelbsucht im Bereiche der oben genannten Hauptgruppen ein Stadium des Subikterus durchlaufen muß, bevor sie die vollgetönte Ikterusform färberisch annimmt. Falls nicht eine schwere Störung des Allgemeinbefindens bereits im subikterischen Stadium vorhanden ist, wird deswegen der Arzt in vielen Fällen einen Subikterus von *monosymptomatischem* Charakter nur durch Zufall zu Gesicht bekommen, ein für die differentialdiagnostische Bewertung des Ikterus *äußerst wichtiger Gesichtspunkt!* Oft aber ist bereits auch im subikterischen Stadium einer Gelbsucht der schließliche Farbcharakter des Ikterus, gleichsam in „*statu nascendi*“, häufig schon zu erkennen und diagnostisch zu verwerten. Den Subikterus ohne alle anderen Krankheitszeichen, d. h. als monosymptomatischen Ikterus, findet man 1. beim beginnenden und abklingenden sog. katarrhalischen Ikterus in seinen verschiedensten Formen, 2. beim chronisch hereditären hämolytischen Ikterus auch in der Remission, 3. beim Hämatinikterus und 4. bei manchen vegetativ hormonal bedingten Ikterusformen. Auch der Ikterus neonatorum kann in der oben geschilderten Weise monosymptomatisch als Subikterus verlaufen.

Von diesem echten Subikterus sind alle diejenigen leichten Gelbfärbungen der Haut zu unterscheiden, die durch Zufuhr von körpereigenen Farbstoffen, außer Bilirubin, oder von pflanzlichen Flavinen auftreten. Diese hellfarbenen Gelbsuchtsformen, welche in ihrer Intensität zwischen Subikterus und Ikterus stehen, haben von TH. BRUGSCH die Benennung „Flavinikterus“ erhalten, obwohl sie keine ätiologischen Beziehungen zum Bilirubin haben. Zur Differentialdiagnose führt meist eine gründliche Erhebung der Vorgeschichte. Als Nebensymptom im Rahmen anderer Krankheitszeichen ist der Abtrennung des Flavinikterus vom echten Subikterus bei Bilirubinämie eine ernste Aufmerksamkeit zu schenken. In solchen Fällen ist man darauf angewiesen, alle methodischen Hilfen heranzuziehen, welche zur Ergründung der Ursache eines Flavinikterus oder eines echten durch Bilirubin verursachten Subikterus führen können.

Man kann eine Differentialdiagnose systematisch nach zwei Richtungen hin betreiben: Einmal auf der Grundlage einer Synopsis erlernter oder durch Erfahrung gebildeter Symptomatik (Syndromologie im Sinne einer Morphologie

Tabelle I. Formen des Ikterus nach färberischen Merkmalen.

A. <i>Echte primäre Hyperbilirubinämien.</i>		B. <i>Vorwiegend sekundär bedingte Xanthodermien.</i>	
<p>I. Rubinikterus (orangeroter Ikterus):</p> <p>a) <i>klinische Merkmale</i>,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. positive Blaureaktion, 2. roter Dermographismus, 3. Bradykardie, 4. Oligurie, 5. vorwiegend direkte Serumreaktion nach H. VAN DEN BERG. <p>b) <i>Hauptformen</i>,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Icterus catarrhalis (sc. simplex oder levis), 2. Leberatrophie. 	<p>II. Verdünnikterus (grüner Ikterus):</p> <p>a) <i>klinische Merkmale</i>,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. negative Blaureaktion, 2. kein Dermographismus, 3. nur teilweise Pulsverlangsamung, 4. keine Nierenfunktionsstörung, 5. vorwiegend indirekte Serumbilirubinreaktion. <p>b) <i>Hauptformen</i>,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hepatisch: mechanischer Verschlussikterus. 2. anhepatisch: hämolytischer Ikterus. <p>Symptome: keine Juckreiz, Kratzeffekte, Hautatrophie, Kachexie.</p>	<p>III. Fuscinikterus (brauner Ikterus):</p> <p>Hämosiderose bzw. Pigmentcirrhose.</p> <p><i>Farbstoff</i>: Lipofuscin und Eisen.</p> <p><i>klinische Merkmale</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Capillarstörung, 2. Eisenpigment, 3. positive Rhodanreaktion, 4. häufig erhöhte Blutzuckerwerte (Diabète broncé avec et sans diabète), 5. nur Randikterus an den Konjunktiven. 	<p>IV. Flavinikterus (hellgelber Ikterus):</p> <p><i>Farbstoff</i>: verschiedenen Ursprungs, häufig Blutzerfall.</p> <p>a) <i>klinische Merkmale</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. negative Blaureaktion, 2. kein Hautjucken, 3. geringgradiger gelber Randikterus (Ausnahme Farbstoffikterus), 4. Leber meist nicht beteiligt, 5. Anamnese ohne hepato-lienale Bindung. <p>b) <i>Hauptformen</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. durch krankhaften Blutuntergang (Anämien primärer und sekundärer Form), 2. Farbstoffikterus, Carotinkterus, Pikrinikterus usw.

Melanicterus

bei längerer Dauer gehen I und IIb), besonders an den belichteten Körperstellen, in den dunklen Melanicterus über.

der Krankheiten), zum anderen auf der Grundlage einer funktionellen, d. h. dynamischen Betrachtungsweise im Rahmen einer pathologischen Physiologie. Im allgemeinen wird man beide Verfahren je nach dem Untersuchungsobjekt kombinieren. Bei der Beurteilung eines Subikterus ist man mangels anderer Symptome meist auf das morphologische Verfahren allein angewiesen. Hat man dagegen den Subikterus als Nebensymptom eines Krankheitsgeschehens diagnostisch zu beurteilen, so braucht man Hilfen, welche die pathologisch-physiologischen Untergründe der Erkrankung aufklären. Solche Hilfen kann man in primäre und sekundäre einteilen. Bei der Differentialdiagnose des Ikterus gelten als primäre Hilfen der physikalische Befund von Leber und Milz, die Hautfärbung, sowie der chemische Stuhl- und Harnbefund. In zweiter Linie können die Ergebnisse der Funktionsprüfung der Bilirubin bildenden und verarbeitenden Organe, sowie, wenn möglich, die pathologisch-anatomischen Veränderungen zur Diagnostik herangezogen werden. Da häufig die sekundären Hilfen für die Differentialdiagnose eindeutiger Ergebnisse zeitigen, so wird mit dieser Bezeichnung der Unterschied zwischen dem Einfacheren (Näherliegenden) und dem Schwierigeren (Entlegeneren) betont. Auf den Subikterus bezogen, führt obige Überlegung zu der Erkenntnis, daß hier die Primärsymptome überwiegen, d. h. man *kann* bei ihm an eine Lebererkrankung denken, *muß* es aber nicht. Beim Vollikterus dagegen werden häufig die sekundären Hilfen die funktionelle Schädigung deutlich ergeben.

Im allgemeinen wird man bei der Stellung der Differentialdiagnose eines Vollikterus *alle* erreichbaren Hilfen heranziehen. Ihre kritische Auswertung wird meist die differentialdiagnostische Einreihung im einzelnen ermöglichen. Legt man einem differentialdiagnostischen Schema der Gelbsuchten die pathologischen Störungen im Blutfarbstoff- bzw. Gallenfarbstoffwechsel zugrunde, so kann man als große Untergruppen die hepatischen von den anhepatischen Ikterusformen trennen. Den hepatischen Ikterusformen sind dabei alle jene Gelbsuchten zuzuordnen, deren Entstehung unmittelbar an eine Funktionsstörung der Leber gebunden ist. Hierbei spielen naturgemäß die Veränderungen an den eigentlichen Leberzellen und an den KUPFFERSchen Sternzellen als primären Trägern der Leberfunktion eine bedeutsamere Rolle als die Erkrankungen der Gallengangselemente, der Gefäße oder des interstitiellen Bindegewebes mit Einschluß der GLISSONSchen Kapsel. Aber schon bei der Betrachtung des Zustandekommens solcher Schädigungen gelangt man zu Einteilungsprinzipien des hepatischen Ikterus auf Grund zweier verschiedener Ursachen. Die direkte Schädigung der parenchymatösen Leberelemente kann man nach allen klinischen Erfahrungen auf eine Toxinwirkung zurückführen. Man spricht dann zweckmäßig von einem hepatotoxischen Ikterus. Die Herkunft der schädigenden Stoffe (Toxine) kann exogen oder endogen bedingt sein. Beruht aber die Erkrankung des Leberparenchyms bzw. seine Funktionsstörung auf Stauungszuständen, so kann man allgemein von einem mechanischen Ikterus sprechen. Solche Stauungserscheinungen können auf dem Wege über das Gallengangesystem, also durch eigentliche Gallenrückstauung, oder von seiten des Kreislaufs durch echte Blutrückstauung oder auf Grund sekundärer Stauungserscheinungen infolge Wucherung des interstitiellen Gewebes (Entzündung und Proliferation) oder durch pathologische Wucherungen erfolgen. Führen diese Vorgänge zu einem Verschuß der großen ausführenden Gallengänge, so spricht

man mit Recht von einem Verschlüßikterus. Ergeben sich aber die Stauungsvorgänge als Folge hochsitzender Behinderungen, so kann man sie im Gesamtbild als intrahepatischen Ikterus bezeichnen. Bei allen hepatischen Ikterusgruppen, dem mechanischen Ikterus und dem parenchymatösen Ikterus, können zentral gesteuerte Reaktionsweisen des befallenen Organismus eine zusätzliche oder auch primäre Ursache für die Entstehung einer Gelbsucht abgeben. Solche Reaktionsarten sind häufig konstitutionell bedingt und zum Teil erblich gebunden. Sie beruhen auf Störungen im vegetativen Nervensystem, auf nutritiven oder stoffwechselbedingten Schädigungen oder schließlich auf einer geänderten allergischen Reaktionsweise (Pathergie) des Organismus. Als allgemeine, d. h. organismische Reaktionen im Sinne der Ganzheitslehre unterliegen sie in vielen Fällen auch der zentral-nervösen Steuerung. Daher hat die Volksmedizin aus alter Überlieferung die Entstehung mancher Gelbsuchtsarten mit Recht auf psychische Übererregungen zurückgeführt und das Bild der Melancholie, der schwarzen Galle, mit depressiven psychischen Zuständen verknüpft.

Im nachfolgenden wird versucht, eine Übersicht über die klinisch bekannten Gelbsuchtsformen nach differentialdiagnostischen Gesichtspunkten zu geben. Man wird sich dabei stets bewußt bleiben, daß Naturvorgänge, wie es die Krankheiten sind, wegen ihres dynamischen Ablaufs und des daran geknüpften Wechsels im Erscheinungsbilde sich nur bedingt in ein starres Schema fassen lassen. Eine Differentialdiagnostik des Ikterus wird besonders dadurch erschwert, daß ihr als klinische Grundlage nur ein einziges führendes Symptom, nämlich die Gelbsucht, dient.

Bei der diagnostischen Erfassung der verschiedenen Gelbsuchtsformen nach färberischen Prinzipien sind zu beachten: 1. Die klinischen Symptome, wobei Haut, Leber und Milz als vorwiegend beteiligte Organe besonders berücksichtigt werden müssen, 2. das subjektive Befinden des Kranken, welches diagnostisch und prognostisch von großer Bedeutung ist, 3. die Chemie der Körperflüssigkeiten und der Fäces, 4. die pathologisch-anatomischen, insbesondere die histologischen, Unterlagen des Krankheitsprozesses.

Im einzelnen kann man diese Hilfsmittel in folgende Unterabschnitte einteilen:

I. *Inspektion mit* Beurteilung des Farbcharakters der ikterischen Haut, Palpation, Perkussion, eventuell Auskultation (z. B. bei perisplenitischem Reiben, Temperaturmessung, Feststellung der HÉAIDSchen Zonen, Cutanproben (Blaureaktion, Rhodanquaddel, Eisennachweis).

II. *Konstitutionelle Merkmale.* Gerade auf diesem Gebiet bieten sich dem Kliniker Möglichkeiten zu diagnostischen Hilfen. Zunächst ist das Alter des Kranken in das Krankheitsbild einzuordnen. Der katarrhalische Ikterus ist überwiegend eine Erkrankung des 2. und 3. Lebensjahrzehntes. Bei älteren Patienten, besonders jenseits des 50. Lebensjahres, muß man mit der Diagnose des katarrhalischen Ikterus vorsichtig sein. Rubinikterusformen bei älteren Kranken können im Anfangsstadium eines Magen-, Gallenblasen- oder Lebercarcinoms auftreten. Vor allem geben Carcinometastasen in der Leber Anlaß zu diesen Verwechslungen. Im allgemeinen kann man sagen, daß, abgesehen vom primären Leberkrebs, Lebermetastasen mit Gelbsucht in allen den Fällen zu erwarten sind, bei welchen der Primärkrebs im Stromgebiet der Pfortader liegt. Von besonderer Bedeutung für die Entstehung einer Gelbsucht ist das

Pankreaskopfcarcinom. Dieser Ikterus bietet sehr bald das Bild des mechanischen Verschlusßikterus. Häufig ist dieser Verschlusß vorhanden, auch ohne daß ein Carcinom vorliegt; das ist bei älteren Patienten der Fall, z. B. bei Gallenblasenentzündungen im Rezidiv. Bei jüngeren Menschen tritt ein rezidivierender Ikterus (*Ictère à répétition*) nicht selten infolge periportal Lymphdrüenschwellungen auf. Ein langdauernder mittelstarker Rubinikterus wurde von uns z. B. auch bei einem diffusen Lymphogranulom der Leber beobachtet. Der katarrhalische Ikterus befällt in den meisten Fällen schlanke Menschen, welche konstitutionell dem asthenischen Typ zugerechnet werden müssen. Männer werden häufiger davon betroffen als Frauen. Anders beim Gallenstein- und Gallenblasenikterus. Man kann sagen, daß ein Gallensteinikterus bevorzugt bei Frauen mittleren Alters sich einstellt. Das gleiche gilt von der Gelbsucht bei chronischer Gallenblasenentzündung. Konstitutionell sind diese Kranken meist sthenische Personen, welche zudem noch eine Plethora aufweisen. Gallensteinträger sind nicht selten subikterisch, selbst wenn Steinattacken auch in der Anamnese fehlen. Auch sog. „stille“ Solitärsteine führen oft zu leichten Schüben von Gelbsucht. Zur Erklärung dieser Fälle sei darauf hingewiesen, daß meist eine Reizung der Gallenblase vorhergegangen ist, und daß das Lymphstromgebiet des Gallenblasenbettes in engster Beziehung zu den Lymphbahnen des Pankreaskopfes steht. Gallensteinträger weisen nicht selten Xanthelasmae der oberen Augenlider auf. Wird ein Gallensteinträger gallensteinkrank (das gilt für 1 bis 2% aller Gallensteinträger), so erhellt der einsetzende Verdinikterus mit einem Schlage die bis dahin leere Anamnese. Gallensteine kommen bei Männern seltener vor als bei Frauen. Die Cholecystitis mit Gelbsucht ist in der Hauptsache eine Erkrankung der Frau. Auch die vegetativ oder hormonal bedingten Gelbsuchtsformen, z. B. bei Schilddrüsenerkrankungen und beim Diabetes mellitus, kommen prozentual häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Lebercirrhosen befallen überwiegend Männer, und zwar meist nach dem 40. Lebensjahre.

III. Chemische und physikalische Untersuchungsmethoden.

a) Urin: Es sind zu bestimmen Menge, Dichte (zweckmäßig wird 3 Tage lang jede spontan gelassene Portion untersucht), Reaktionsweise, Bilirubingehalt (qualitativ und quantitativ), Gallensäuregehalt, Bestimmung der Urobilinkörper, Diastasen (nach FISCHER), Aminosäuren (eventuell Ninhydrinprobe), Eiweiß und Zucker.

b) Stuhl: Menge, Farbe, Geruch, Konsistenz, Farbstoffgehalt, Fettgehalt (Fettsäuren, Neutralfette), Morphologie der Stuhlbestandteile.

c) Blut: Bilirubingehalt (Gesamtmenge, direktes und indirektes Bilirubin), Gallensäuren, Cholesterin und Cholesterinester (Quotient), Globulin-Albuminverteilung, Senkung, Wasserstoffionenkonzentration, Alkalireserve (z. B. beim *Coma hepaticum*).

d) Duodenalgalle: Untersuchung nach der EINHORNschen Sondenmethode. Bestimmung der Menge der Duodenalgalle in der Zeiteinheit, Farbe, Konsistenz, Bilirubingehalt, Gehalt an Fermenten (Diastasen, Trypsin, Lipasen), Sediment der Duodenalgalle mit Bestimmung der morphotischen Elemente: Erythrocyten, Leukocyten, Bakterien, Lamblien.

IV. Funktionsprüfungsmethoden der Leber. Galaktosebelastung nach BAUER, eventuell Modifikation nach FIESSINGER, Bengalrotprobe, TAKATA-ARA-Reaktion, Belastungsproben der Leber mit Glucose und Aminosäuren.

V. Röntgenverfahren, Gallenblasendarstellung mit anschließender Funktionsprüfung.

VI. Endoskopie (Gastroskopie mit Besichtigung der Ösophagusvenenkrankes), Rektoskopie (Hämorrhoiden), Laparoskopie, eventuell Probelaaparotomie.

Spezielle Differentialdiagnose des Ikterus.

I. Rubinikterus.

Unter den oben genannten färberisch trennbaren Gruppen der Gelbsucht ist der Rubinikterus das Symptom einer hepatozellulären Schädigung. Wenn eine Gelbsucht mit Beteiligung der Konjunktiven den orangegelben Ton des Rubinikterus darbietet, so ist differentialdiagnostisch an eine Erkrankung der Leberzellen bzw. des Leberparenchyms zu denken. Der Rubinikterus ist deswegen identisch mit dem hepatotoxischen Ikterus. In die Gruppe des Rubinikterus gehören alle Formen des katarrhalischen Ikterus vom leichten Icterus simplex bis zum tief rotbraunen Icterus gravis. Im Schrifttum wird der katarrhalische Ikterus zuweilen als Verdinikterus bezeichnet, und auch EPPINGER nimmt wenigstens für das Anfangsstadium des katarrhalischen Ikterus eine Verdinfärbung an. Für das subikterische Vorstadium des katarrhalischen Ikterus sei die Möglichkeit einer Verwechslung zugegeben; der ausgebildete katarrhalische Ikterus ist nach meinen färberischen Untersuchungen fast stets ein Rubinikterus. Die Erkrankung der Leberzellen, welche im Rubinikterus ihren Ausdruck findet, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des Blutes und auch der der Haut an direkt kuppelndem Bilirubin gegenüber indirektem Bilirubin überwiegt. Die Farbtiefe eines Rubinikterus geht fast dem Gehalt des Serums an direkt kuppelndem Bilirubin parallel. Für die färberische Beurteilung (Einfärbung, Imbibition der Haut) sei darauf hingewiesen, daß die Hautfarbe in ihrer Stärke dem Bilirubingehalt des Serums um etwa 3—4 Tage nachhinkt. Bei Ablassen einer Gelbsucht ist es umgekehrt. Hinsichtlich der Stärke des Rubinikterus wurde von uns festgestellt, daß ein Gesamtbilirubingehalt des Serums bis zu 2 mg-% auch bei längerem Bestehen höchstensfalls zu einem angedeuteten Subikterus führt. Ein Serumbilirubingehalt bis zu 5 mg-% äußert sich färberisch an der Haut in einem Subikterus bzw. einem hellen Rubinikterus. In diesem Stadium sind Verwechslungen mit einem Verdinikterus möglich. Enthält das Blutserum mehr als 5 mg-% Bilirubin, und zwar überwiegend direkt kuppelndes Bilirubin, so zeigt die Haut einen deutlichen orangefarbenen Rubinikterus: Bei 8—10 mg-% Bilirubingehalt des Serums nimmt die Hautfarbe den tief-orangeroten Ton an, der dieser Gelbsuchtsform den Namen „Rubinikterus“ eingetragen hat. Werte über 20 mg-% Serumbilirubin erhöhen die Rubinfärbung der ikterischen Haut für das menschliche Auge nicht mehr. Sie lassen sich auch mittels des OSTWALDschen Chromometers nicht abtrennen. Bei Serumbilirubinwerten dieser Größenordnung scheint die Haut mit dem Farbstoff gesättigt. In der Beurteilung des Rubinikterus ist darauf Rücksicht zu nehmen, daß eine längere Belichtung der Haut durch Tageslicht oder Ultraviolettlicht die anfänglich reine Farbtonung nach einiger Zeit in schwarzbraune Farbtöne umwandelt. Aus diesem Grunde sieht man die reinsten Farbtonungen eines Rubinikterus nur dann, wenn sich die Gelbsucht sehr schnell zu hohen Farbtintensitäten steigert, z. B. bei der akuten gelben Leberatrophie. Eine langsam ansteigende

Bilirubineinlagerung in der Haut kann auch beim hepatocellulären Ikterus zu Mischfärbungen mit braunen Tönen führen. Für die Differentialdiagnose läßt sich hieraus schließen, daß eine im Laufe von wenigen Tagen zu einem tiefen Rubinikterus ansteigende Gelbsucht als schweres Krankheitssymptom im Sinne eines akuten umfassenden Untergangs von Leberparenchym zu deuten ist. Wird ein Rubinikterus nur allmählich stärker, so kommt darin zum Ausdruck, daß die Parenchymschädigung in der Leber einen größeren Umfang nicht angenommen hat. Solche Fälle sind prognostisch günstiger zu beurteilen. Es kommt auch vor, daß protrahierte Formen von Rubinikterus während der Beobachtung schubweise Verstärkungen der Rubinfärbung erkennen lassen. Diese Erscheinung gibt einen Hinweis dafür, daß auf einen subakut verlaufenden hepatocellulären Ikterus sich ein akuter Schub im Sinne eines neuen massigen Untergangs von Leberparenchym aufgepfropft hat. Zuweilen beobachtet man bei den schwersten, fast blitzartig verlaufenden Formen der akuten gelben Leberatrophie, die innerhalb weniger Tage zum Tode führen, nur einen leichten bis mittelstarken Rubinikterus. In derartigen Fällen steht die Schwere der Krankheit zu der Farbtiefe des Ikterus nicht im Einklang. Prüft man bei diesen Kranken aber das Serumbilirubin, so findet man eine der hochgradigen Leberstörung entsprechend hohe direkte Bilirubinquote. Diese paradoxe Erscheinung ist so zu deuten, daß bei dem foudroyanten Verlauf der Leberatrophie das Serumbilirubin nur zu einem kleinen Teil zur Einlagerung in das Hautgewebe gelangt. Meist aber bietet der Ablauf und die Art eines Rubinikterus durch den Wechsel von Farbtönung und Farbintensität an der Haut des Kranken ein getreues Abbild der krankhaften Vorgänge in der Leber. Gerade beim Rubinikterus ist noch auf eine besondere Art der Hautreaktion zu achten. Die Durchblutung der Haut, erkennbar an der Füllung des Capillarsystems, ist beim hepatischen Ikterus, insbesondere beim Rubinikterus, labil. Die Durchblutungsschwankungen bewirken, daß durch psychisches Erröten ebenso wie durch direkte Hautreizung beim hepatischen Ikterus die Hautfarbe eine zusätzliche Rotkomponente vorübergehend annehmen kann. So kommt es, daß die Haut eines Kranken mit Verdinikterus bei psychischer Erregung zu Zeiten eine Rubinkomponente vorzutäuschen vermag. Durch fortgesetzte Beobachtung des Kranken kann man sich vor diesen Täuschungen bewahren.

Die Bindung zwischen der Art der Gelbsucht und den pathologisch-physiologischen Vorgängen in der Leber hat dazu geführt, beim echten hepatocellulären Ikterus die Krankheitsbezeichnung zu vereinfachen. Da wir in der Höhe der Bilirubinkonzentration im Serum einen Maßstab für Umfang und Art der hepatocellulären Störungen besitzen und sich die Serumbilirubinquote nach der Intensität der Hautfärbung beurteilen läßt, so bezeichnet man die *leichten* Formen des Rubinikterus (*Serumbilirubingehalt bis zu 5 mg.-%*) als *Icterus simplex bzw. Icterus levis*. Man will dadurch zum Ausdruck bringen, daß die leichten prognostisch günstigen Formen des hepatocellulären Ikterus in die Gruppe des sog. katarrhalischen Ikterus gehören. *Intensive Rubinikterusformen* mit einem *Serumbilirubingehalt von über 8 mg.-%* bezeichnet man als *Icterus gravis*. Man will damit andeuten, daß die krankhaften Störungen des Leberparenchyms schwerer Natur sind und daß der Krankheitsverlauf sich prognostisch ungünstig gestaltet. Diese Unterscheidung ist pathologisch-physiologisch deswegen von Bedeutung, weil man immer wieder beobachtet, daß ein Serum-

bilirubingehalt zwischen 5 und 8 mg-%, bezogen auf indirektes Bilirubin, die Grenze dessen darstellt, bis zu welcher die Leberzelle noch imstande ist, die Störungen des Bilirubinstoffwechsels selbsttätig auszugleichen. Höhere Bilirubinwerte als 8 mg-% Serumbilirubin sind ein Zeichen dafür, daß die Regenerationsvorgänge im Leberparenchym den Leberzelluntergang nicht mehr ausgleichen. Pathologisch-anatomisch gesehen, bedeutet dies, daß an Stelle der Regeneration eine Reparatur im Sinne der Bildung von KRETZschen Granula eingetreten ist (KRETZ und BERGSTRAND). Differentialdiagnostisch gesehen, gehören unter den Begriff des Icterus simplex alle Formen des Icterus catarrhalis, unter den Begriff des Icterus gravis dagegen die subakute und akute Leberatrophie.

Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen ergeben, daß in Fällen von ausheilender akuter gelber Leberatrophie die Regenerate des Leberparenchyms, ob sie von noch erhaltenen Parenchyminseln ausgehen oder als Pseudotubuli Beziehungen zur Proliferation der Gallengänge haben, in der Regel den Anschluß an das normale Gallengangssystem nicht finden. Dadurch kommt es nicht selten zu einer intrahepatischen Gallenstauung. Häufig zeigt unter diesen Verhältnissen das Bilirubin die Neigung, in Biliverdin überzugehen. Dies ist ein Grund dafür, daß die Gelbsucht bei der chronischen Leberatrophie manchmal die grüne Farbtonung des Verdinikterus annimmt. Kommt es dabei auch zu Störungen im Gallensäurenstoffwechsel, so setzt ein dem Rubinikterus meist fremder Juckreiz ein. Als Folge des Juckreizes sieht man dann an der Haut Kratzeffekte. Tritt daher im Verlaufe eines sich lang hinziehenden schweren katarrhalischen Ikterus Juckreiz auf, so muß man an eine chronische Leberatrophie denken. Solche Ikterusfälle ähneln daher nach längerem Verlauf färberisch dem Verdinikterus. Doch haben sie die Eigentümlichkeit, daß mit jedem Rezidiv auf den Verdinikterus sich ein rubinikterischer Schub aufsetzt, der einer hepatocellulären Neuerkrankung entspricht. Differentialdiagnostisch entscheidend ist für solche Fälle das Auftreten eines Milztumors (toxischer Milztumor nach EPPINGER).

Eine weitere Eigenart des Rubinikterus, die sich ebenfalls an der Haut auswirkt, ist die Neigung zu dem oben erwähnten roten Dermographismus. Wenn man das Krankheitsbild des hepatocellulären Ikterus als eine Vagusneurose des hepatolinalen Systems auffaßt — und hierfür sprechen einige gewichtige Gründe —, so ist dieser rote Dermographismus beim Rubinikterus als Folge einer toxischen Schädigung der Leberzellen anzusehen. Man findet ihn deswegen nicht nur beim katarrhalischen Ikterus und seinen Folgezuständen, sondern ebenso sehr beim Scharlachikterus, bei der biliösen Pneumonie und beim Ikterus durch Nahrungsmittelvergiftung mit Einschluß der paratyphösen Formen. Besonders deutlich ist dieser Dermographismus auch bei den Ikterusarten, die als Komplikation eines Diabetes mellitus auftreten.

a) Symptomatik des Rubinikterus.

Der Rubinikterus ist identisch mit dem hepatotoxischen Ikterus. Synonyme Bezeichnungen für ihn sind: Hepatocellulärer Ikterus, parenchymatöser Ikterus, sog. Icterus catarrhalis als subakute, akute und chronische Leberatrophie, Icterus simplex bzw. Icterus gravis. Als Allgemeinbezeichnung ist gebräuchlich geworden in Anlehnung an den Begriff der Nephrosen der Krankheitsbegriff der Hepatosen.

Der Rubinikterus beruht als Hepatose vorwiegend auf einer primären Erkrankung des Leberparenchyms durch toxische Schädigungen aller Art einschließlich der Infektionen. Bei den unkomplizierten Formen, welche als katarhalischer Ikterus imponieren, bietet die Leber, abgesehen von einer gewissen Vergrößerung, makroskopisch zunächst ein normales Bild, das in bemerkenswerter Weise zu den mikroskopischen Befunden im Gegensatz steht. Histologisch findet man beim Rubinikterus eine großgeartete Läppchennekrose von meist zentraler Lokalisation. Ferner besteht eine Dissoziation der Leberzellen von solcher Auffälligkeit, daß man für diese Erscheinung pathologisch-anatomisch die Bezeichnung des Destruktionsikterus geprägt hat. Die Dissoziation des Leberparenchyms spielt sich in der Hauptsache im Zentrum der Leberläppchen ab. An den erkrankten Stellen haben die Leberzellen den Kontakt untereinander oft völlig verloren. Fast immer findet man an Stelle der untergegangenen Leberzellen Detritusmassen. Eine Verfettung des Lebergewebes ist meist nicht nachzuweisen. Die Kerne der Leberzellen sind gequollen. Die Gallencapillaren reichen oft bis zu den Disséschen Räumen und stehen zum Teil in direkter Verbindung mit ihnen.

Klinik. Als klinische Kennzeichen des Rubinikterus seien hervorgehoben: Hautstruktur unverändert, im besonderen keine Atrophie, deutliche Blauprobe bei intracutaner Injektion mit 1%iger Kaliumferricyanidlösung. Hautjucken fehlt; Handflächen ikterisch; keine Cyanose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute; starke ikterische Verfärbung des weichen Gaumens; keine Venenstauungszeichen an der Bauchhaut. Starke Gelbfärbung der Augenbindehäute. Leber im Anfangsstadium vergrößert und meist etwas druckschmerzhaft, besonders in der Gegend des linken Leberlappens. Milz in den meisten Fällen deutlich tastbar, Gallenblase manchmal tastbar. Keine erhöhten Temperaturen. Bradykardie. Xanthopsie selten. Nimmt ein Rubinikterus die Formen eines Icterus gravis an, so werden die Anzeichen einer fortschreitenden Leberinsuffizienz deutlich. Man findet dann Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Foetor hepaticus sowie ein stetiges Kleinerwerden der Leberdämpfung. Final bildet sich der Zustand der Hepatargie (Coma hepaticum) aus.

Das subjektive Befinden der Kranken mit Rubinikterus ist in Fällen einer leichten und mittelschweren Erkrankung oft völlig ungestört. Manchmal wird über leichte Übelkeit und epigastrischen Druckschmerz geklagt.

Chemische und physikalische Kennzeichen: *Urin.* Häufig Oligurie, die mit zunehmender Leberschädigung stärker wird. Der Harn enthält entsprechend der Höhe des Serumbilirubins freies Bilirubin und in leichten und mittelschweren Krankheitsfällen Gallensäuren; initiale Urobilinogenurie; final Aminacidurie stark (Leucin, Tyrosin). Mit der Besserung des Zustandes setzt häufig eine Harnflut ein, gleichzeitig steigt die Pulsfrequenz deutlich an.

Blut. Mittlere bis starke Bilirubinämie bei vorwiegender Beteiligung des direkten Bilirubins. Gallensäuren im Blut nur mäßig erhöht. Blutzucker normal oder erniedrigt. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit verzögert. Bradykardie und Senkung gehen parallel. Cholesterinestersturz, d. h. Abnahme der Cholesterinester zugunsten des freien Cholesterins bei Übergang in Icterus gravis. Resistenzsteigerung der Erythrocyten, initiale Polycythämie, Verringerung der zirkulierenden Blutmenge, daher auffällig schwach gefüllte Venen.

Stuhl. Meist angehalten, stark fettsäurehaltig und stinkend. Eine völlige Entfärbung des Stuhls wie beim Verschlussikterus fehlt meist.

Duodenalgalle. Menge häufig vermindert bei zunehmender Konsistenz. Bilirubingehalt vermindert. Eiweißgehalt manchmal vermehrt. Im Sediment nicht selten Leukocyten und Erythrocyten.

Funktionsprüfungsmethoden. Galaktoseprobe positiv (nach EPPINGER zeigten 49 Kranke von 50 Kranken mit Icterus catarrhalis und 14 Kranke von 15 Kranken mit schwerem toxischem Ikterus eine erhöhte Galaktoseausscheidung). Bengalrotprobe positiv. Takatareaktion nur in schweren Fällen von Leberinsuffizienz positiv; beim leichten hepatocellulären Ikterus fast immer negativ. Die Belastungsproben der Leber mit Glucose zeigen beim katarrhalischen Ikterus sehr flach verlaufende Blutzuckerkurven. Selten erhebt sich der Gipfel der Glucosebelastungskurve über 140 mg-% (Belastung durch Glucose mit einer Menge, welche 1% des Sollumsatzes entspricht). Die Belastung mit Aminosäuren nach GLÄSSNER ist beim hepatocellulären Ikterus positiv. Der Grundumsatz nach Wasserbelastung ist beim einfachen Icterus catarrhalis herabgesetzt. Die spezifisch dynamische Eiweißwirkung ist dagegen normal.

b) Klinische Formen des Rubinikterus.

α) Der sogenannte Icterus catarrhalis. Im allgemeinen fallen unter diesen Begriff drei klinische Formen des leichten Rubinikterus: Der eigentliche hepatocelluläre Ikterus, der periacinöse oder cholangiolitische Ikterus und der katarrhalische Ikterus VIRCHOWscher Prägung. Der periacinöse Ikterus zeigt im wesentlichen die anatomischen Veränderungen des Ikterus bei hochsitzendem Verschluss. Er ist identisch mit dem intrahepatischen Ikterus (v. HABERER) und kann auf der von EPPINGER beschriebenen serösen Hepatitis beruhen. Alle drei Formen, insonderheit die beiden ersteren, beruhen auf einer Schädigung des Leberparenchyms durch exogene oder endogene Gifte.

Differentialdiagnose: Bei älteren Kranken ist stets die Abgrenzung gegen Steinverschluss, Tumor oder Lebercirrhose im Beginn zu stellen. Eine ungeschädigte Leberfunktion bei Belastung spricht für Verschlussikterus. Senkung ist bei Verschlussikterus meist erhöht, indirektes Bilirubin erhöht. Für Lebercirrhose spricht harter Milztumor, scharfrandige harte Leber, Flankenmeteorismus, Venenzeichnung, positive TAKATA-Reaktion und Urobilinogenurie. Bei Icterus catarrhalis der Jugendlichen ist in etwa 80% ein *weicher* Milztumor vorhanden.

Abgrenzung gegen Salvarsanikterus: Anamnese, positive Wa.R.; gegen WELLSche Krankheit: hohes Fieber, schweres Krankheitsgefühl, *Nephritis*, Wadenkrämpfe, Milztumor, serologischer Befund; gegen Cholangitis lenta: Milztumor, Schüttelfröste, remittierende Temperaturen, Purpura.

β) Retikuloendotheliose der Leber. Diese mit Rubinikterus einhergehende Erkrankung beruht auf einer bevorzugten Störung der Funktion des KUPFFERSchen Sternzellenapparates. Nach YONEMURA ist der Gallensäurenstoffwechsel in der Hauptsache an die Unversehrtheit des KUPFFERSchen Sternzellenapparates geknüpft. Die Reticuloendotheliose der Leber geht mit einem Defizit der Gallensäurenneubildung einher. Hier lassen sich die Fälle von Icterus dissociatus einordnen.

γ) Toxischer Ikterus (Ikterus bei Vergiftungen). Diese Form des Rubinikterus hat zwei Untergruppen: 1. *Ikterus durch Nahrungsmittelvergiftung.* Er

findet sich häufig bei Fleischvergiftung, Vergiftung durch Pilze, Essigsäure und Arzneimittel, wie z. B. Salvarsan, Chloroform, Phenylcinchoninsäure, Chinin. FISCHLER hat diese Formen des exotoxischen Ikterus besonders studiert. Dieser Ikterus ist differentialdiagnostisch großenteils aus der Anamnese abzuleiten. Nicht selten besteht Fieber. Die echte Nahrungsmittelvergiftung ist serologisch erfaßbar. Bei der Nahrungsmittelvergiftung spielt eine allergische Komponente eine Rolle. Der auftretende Ikterus führt häufig zu einer serösen Hepatitis. 2. *Ikterus durch berufliche Gifte*: Als Ursache kommen bei dieser Form des Parenchymikterus hauptsächlich in Betracht: Anilin, Benzol, Hydrazine, Toluyldiamin und Phosphor. Die Diagnose gründet sich in erster Linie auf der Anamnese.

d) **Infektiös bedingte Ikterusformen.** Ursache sind in der Hauptsache Bakteriengifte. Der infektiöse Ikterus tritt in der Form des Rubinikterus auf, sofern es sich nicht um einen Ikterus infolge cholangitischer Prozesse handelt. Der infektiöse Ikterus geht meist mit Fieber und beschleunigter Senkungsgeschwindigkeit einher. Für die Stellung der Differentialdiagnose ist der Nachweis einer Infektion oder des Infektionserregers ausschlaggebend. Als banale Erreger können Enterokokken und Kolibacillen auftreten. Häufig ist die Entstehung eines infektiösen Ikterus beim Paratyphus, seltener beim Typhus. Unter den verschiedenen Formen des infektiösen Ikterus seien hervorgehoben:

1. *Endemischer, fieberhafter Ikterus*, der häufig in Schulen und in Kasernen auftritt. Als Erreger sind meist Bakterien der Enteritigruppe bekannt geworden.

2. *Weillsche Krankheit*. Erreger ist die Spirochaeta icterogenes. Spezifische Krankheitszeichen bei Morbus Weil sind: Nephritis mit Albuminurie, Milztumor, Wadenschmerz. Die Fieberkurve ist charakteristisch. Die Blutsenkung ist vom 3. Tage ab beschleunigt.

3. *Gelbfieber*. Das Gelbfieber ist eine Viruskrankheit von charakteristischer Prägung. Der Gelbfieberikterus ist ein Rubinikterus. Symptomatologie: Überträger Mücken, Inkubationszeit 3—5 Tage, Beginn mit Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, typischer epigastrischer Druckpunkt, Auftreten der Gelbsucht am 3. Krankheitstage. Der Urin enthält Eiweiß, Bilirubin, Erythrocyten und Zylinder. Schwere Haut- und Schleimhautblutungen nicht selten. Anatomisch verläuft die Erkrankung der Leber beim Gelbfieber unter dem Bilde der akuten Leberatrophie mit multiplen versprengten Nekrosen.

4. *Ikterus als Begleiterscheinung von Infektionskrankheiten*. Ein Rubinikterus leichter Form tritt nicht selten auf bei *Scharlach*, *Pneumonie* und *Gastroenteritis*. Schwerere Formen von Rubinikterus findet man bei *Malaria*, *Lues* und *Gonorrhöe*. Ein eigenes Krankheitsbild ist der Rubinikterus bei der Sepsis.

Ikterus bei Lues. Man unterscheidet vier Formen: Den Icterus syphiliticus praecox, die syphilitische akute Leberatrophie, die syphilitische Lebercirrhose und die cholangitische Leberlues. Die chronischen Formen der Leberlues zeichnen sich durch langdauernde subfebrile Temperaturschübe aus. Bei der cholangitischen Leberlues ist die Blutsenkung stets beschleunigt. Die syphilitische Lebercirrhose ist diagnostisch an dem sehr schmerzhaften Lebertumor zu erkennen (Hepar lobatum).

Ikterus bei Gonorrhöe. In etwa 3,5% führt die Gonorrhöe zu dem sog. gonotoxischen Ikterus. Das Krankheitsbild ist ausgezeichnet durch eine deutliche Lebervergrößerung, durch starke Bilirubinämie mit hoher direkter Reaktion.

Die Galaktoseprobe ist positiv. Charakteristisch ist eine deutliche Urobilinogenurie bei mittelstarker Bilirubinurie. Als Folgekrankheit ist eine Pericholecystitis nicht selten.

Icterus bei Sepsis. Besonders bei der Puerperalsepsis ist der Rubinikterus eine häufige Erscheinung. Nicht selten kann der Puerperalikterus in eine Leberatrophie übergehen. Man findet dann pathologisch-anatomisch eine zentral gelegene Dissoziation der Leberzellen, wie man sie typisch für die seröse Hepatitis beschreibt. EPPINGER nennt den Ikterus dieser Form eine Leberläsion bei totaler Eiweißdurchtränkung des ganzen Organismus. Als diagnostisch bedeutsame Zeichen des septischen Ikterus bei Puerperalfieber beobachtet man eine starke Urobilinogenurie bei gleichzeitiger Bilirubinurie. Die Stühle sind meist nicht acholisch. Es besteht ein starker Meteorismus und eine septische Purpura als Zeichen weitgehender Capillarschädigung. Von diesem schweren septischen Rubinikterus ist der als Flavinikterus zu bezeichnende Ikterus bei Lentasepsis diagnostisch abzutrennen.

ε) **Innersekretorisch bedingte Ikterusformen (vegetativer Ikterus).** Man kann diese Formen des hepatocellulären Ikterus (Rubinikterus) als Vagusneurosen auffassen. Ein Beweis für diese Auffassung ist dadurch gegeben, daß es gelingt, durch vagusreizende Stoffe, z. B. Insulin, Cholin (Acetylcholin, Doryl), auch den schwereren hepatocellulären Ikterus therapeutisch günstig zu beeinflussen. Zum vegetativ bedingten Ikterus gehören: 1. Die Gelbsucht bei Diabetes, 2. der Ikterus als Begleitkrankheit des Morbus Basedowii. Diese Form kann man klinisch als eine Vergiftung mit Eiweiß (Erhöhung der spezifisch-dynamischen Wirkung) bei Hyperthyreose auffassen. Ihr anatomisches Substrat sind die von RÖSSLE beschriebenen Randnekrosen der Leberläppchen. 3. Der Ikterus bei Schwangerschaft (Icterus gravidarum) beruht auf einer Schwangerschaftsintoxikation durch Störung des vegetativ-hormonalen Gleichgewichts. 4. Der bei der WILSONSchen Krankheit manchmal auftretende Ikterus, der seine primäre Ursache in der anatomischen Leberveränderung hat, ist ebenfalls als zentral-nervös (vegetativ) bedingter Ikterus aufzufassen.

Die Differentialdiagnose ist in diesen Fällen nach der Grundkrankheit zu stellen. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß bei vegetativ gestörten Kranken nicht jede Gelbsucht als rein vegetativer Ikterus aufzufassen ist. Charakteristisch für die Gelbsucht der Sympathicotoniker (Morbus Basedow, Hyperthyreose) ist die besonders im Beginn vorhandene starke Urobilinogenurie.

2. Verdinikterus.

Wenn so nach den allgemeinen klinischen Erfahrungen der Rubinikterus als Symptom einer hepatocellulären Erkrankung gelten muß, so ist die Ätiologie des Verdinikterus nicht nur an die Leber geknüpft, sondern hat eine allgemeinere Bedeutung. Wir finden einen Verdinikterus bei Erkrankungen der Leber, insbesondere des Gallengangsystems, aber auch, und zwar in besonders ausgesprochener Weise, bei den hämatogenen Formen der Gelbsucht. Nach unseren Erfahrungen beruht der Verdinikterus auf einer Einlagerung von Biliverdin, $C_{33}H_{36}N_4O_8$, dem primären Oxydationsprodukt des Bilirubins, in die Haut. Nach KÜSTER entsteht Biliverdin immer dann, wenn eine alkalische Bilirubinlösung, z. B. auch Galle, durch Stehen an der Luft mit Sauerstoff in Berührung kommt oder der Einwirkung von Fermenten oder Bakterien unterliegt.

Dieser Vorgang zeigt *in vitro* eine ausgesprochene Bindung an Temperaturerhöhungen. Bei Körpertemperatur geht die Umwandlung von Rubin in Verdin relativ schnell vor sich. Inwieweit bei der Biliverdinbildung aus Bilirubin Spaltungsvorgänge eine Rolle spielen, liegt chemisch, zum mindesten in alkalischem Milieu, nicht fest. W. KÜSTER nimmt an, daß die Oxydation der Bilirubins zu Biliverdin nur unter besonderen Bedingungen vor sich geht, welche zum Teil noch nicht erforscht sind. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß bei der Oxydation des Bilirubins in *saurem* Medium neben Biliverdin weitere ähnlich gefärbte grüne Farbstoffe wie Bilicyanin, Cholecyanin und Choleprasin sich bilden. Wahrscheinlich gehören die grünen Oxydationsprodukte, welche im Verlauf der GMELINSchen Reaktion sowie der HAMMARSTENSchen und HUPPERTSchen Reaktion auftreten, zur Reihe der Biliverdinfarbstoffe, deren chemisch reiner Vertreter das KÜSTERsche Biliverdin ist. Diese teilweise noch ungeklärten chemischen Zusammenhänge sind hier deshalb von Interesse, weil die erwähnte sog. Blaureaktion in der Haut von einem Teil der Beobachter nicht auf der Bildung von Ferri-ferro-cyankali durch Anwesenheit von zweiwertigem Eisen gedeutet wird; diese Autoren nehmen vielmehr an, daß die Blauquaddel nach intracutaner Injektion von Ferricyankali ein einfacher Oxydationsvorgang sei, bei dem Bilirubin in Biliverdin umgewandelt werde. Wir vertreten auch heute noch den Standpunkt, daß bei der Entstehung der Blaureaktion in der Haut des rubinikterischen Kranken auch das Eisen (z. B. als Katalysator) eine Rolle spiele, ein Standpunkt, der durch die anatomischen Befunde von HÜLSE bestätigt wird.

In der Klinik sieht man den Verdinikterus sowohl bei den hämatogen entstandenen Ikterusformen als auch beim Stauungsikterus auf mechanischer Grundlage einschließlich der biliären Cirrhose. Diese Unterscheidung muß klar herausgestellt werden, weil auch heute noch bei einigen Klinikern die Tendenz besteht, jede Form eines hepatogenen Ikterus primär auf eine Stauung der Galle zurückzuführen. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß es fast in allen Fällen einer Leberschädigung dann zu einem Verdinikterus kommt, wenn das in die Haut des Ikterischen eingelagerte Gallenpigment aus den abführenden, besonders aus den großen, Gallenwegen stammt. Nach der heute geltenden Ansicht bildet sich Biliverdin aus Bilirubin extracellulär ohne Beteiligung des Zellstoffwechsels. Diese Umwandlung kann durch oxydierende Fermente (Katalasen), durch Stoffwechselprodukte zerfallender Bakterien oder durch chemische Oxydationsvorgänge vor sich gehen. Die Entstehung grüner Gallenpigmente auf extracellulärem Wege ist bekannt. Man beobachtet sie sowohl bei der Umwandlung von Blutextravasaten als auch bei der Sauerstoffeinwirkung auf Galle außerhalb des Körpers. Nach HAMMARSTEN sind die in der Körpergalle nachweisbaren Oxydasen und Katalasen imstande, Oxydationen im obigen Sinne auszulösen. LOELE hat die Anwesenheit von Oxydasen auch in der Milz nachgewiesen, so daß auch in diesem Organ die Vorbedingungen für den Übergang von Bilirubin in Biliverdin gegeben sind. Es ist daher wahrscheinlich, daß in einer gestauten Lebergalle beim Untergang von myeloischen Leukocyten auch durch die Leukocytenoxydase Biliverdin in größerem Umfange gebildet wird. Diese Ansicht läßt sich klinisch dadurch bestätigen, daß ein mit Bakterien infizierter tief-sitzender Verschlußikterus besonders deutlich den Verdincharakter wahr. So gehört die Gelbsucht im Gefolge einer Cholangitis oder Cholangiolitis nach ihrem

Farbcharakter zur Gruppe des Verdinikterus. Andererseits beobachtet man nicht selten, daß beim Übergreifen degenerativer Prozesse von den Leberzellen auf die intracellulären Gallengänge der anfängliche Rubinikterus sich in eine Mischform umwandelt oder gar zu einem echten Verdinikterus werden kann. Häufig spielen auch hier infektiöse Prozesse eine Rolle. Die nach EPPINGER zur Gruppe des Icterus catarrhalis gehörenden Formen des periacinösen (cholangiolitischen) Ikterus und des entzündlichen Stauungsikterus im Choledochusgebiet müssen daher hinsichtlich der färberischen Eigenschaften zum Verdinikterus gezählt werden.

Entsprechend dem Entstehungsmodus findet man die reinsten Formen eines Verdinikterus bei den absoluten Gallengangsverschlüssen durch Tumor, Stein oder Drüsen, wenn gleichzeitig entzündliche Vorgänge am Gallengangssystem hinzutreten. Man findet den Verdinikterus ferner in allen Fällen eines extrahepatischen Blutzerfalls. So ist der chronisch hereditäre hämolytische Ikterus im Anfall ein ausgesprochener Verdinikterus. Je nach der Schwere des Krankheitsbildes wechselt dieser Verdinikterus in allen Farbschattierungen. Der hämolytische Ikterus ist von den anderen Ikterusarten mit Verdinikteruscharakter differentialdiagnostisch dadurch leicht zu unterscheiden, daß die Gelbsuchten nach Verschuß der Gallenwege mit Juckreiz einherzugehen pflegen und dementsprechend fast stets Kratzeffekte an der Haut aufweisen, eine Erscheinung, die dem hämolytischen Ikterus fremd ist. Diese Kratzeffekte sind wohl zu unterscheiden von den eigentümlichen Hautgeschwüren an den Malleolen, die man beim hämolytischen Ikterus ab und zu antrifft und die in sicherer Beziehung zu konstitutionellen Veränderungen stehen. Von allen Verdinikterusarten ist fernerhin der hämolytische Ikterus die einzige Art, bei welcher ein Dermographismus deutlich werden kann.

Besonders der Verdinikterus geht bei längerem Bestehen an den belichteten Hautstellen und späterhin am ganzen Körper in einen dunklen Melasikterus über. Doch wird auch in diesem Falle eine Verdinkomponente der Haut meist nicht vermißt. Entwickelt sich ein Verdinikterus im Anschluß an eine Tumorkrankheit, so beobachtet man den Übergang in die Melasform der Gelbsucht besonders schnell und intensiv. Zur differentialdiagnostischen Unterscheidung gegenüber der Melasform des Rubinikterus kann die intracutane Blauquaddelprobe dienen. Sie ist eines der wichtigsten differentialdiagnostischen Hilfsmittel zur Abgrenzung dieser beiden Ikterusarten. Die intracutane Hautquaddel mit einer 1%igen Ferricyankalilösung ist beim Verdinikterus stets negativ, beim Rubinikterus führt sie zu einer deutlichen, oft tiefblauen Farbreaktion. Bei langem Bestehen eines Verdinikterus weist die Haut nicht selten eine deutliche glatte Atrophie auf, während sie beim abklingenden Rubinikterus oft feinschuppig aufgeraut erscheint. Beruht der Verschuß der Gallenwege auf einem Tumor, so ist die Hautatrophie charakteristisch. Diese Erscheinung ist wichtig für die Abgrenzung des Ikterus bei der chronischen Leberatrophie, bei der nur ganz selten eine Hautatrophie angetroffen wird. Deutlich ist die Verdinfärbung der Körperhaut bei der biliären Lebercirrhose. Aber auch die atrophische Lebercirrhose weist eine Grünkomponente im Bilde der Gelbsucht auf. Meist überschreitet diese Grünfärbung jedoch das Stadium eines Subikterus nicht. Im aszitischen Stadium ist auch bei den atrophischen Lebercirrhosen die Haut dünn und atrophisch.

a) Symptomatologie des Verdinikterus.

Entsprechend der verschiedenartigen Ätiologie (hepatische, cirrhotische, anhepatische Formen) ist die Symptomatologie des Verdinikterus mannigfaltiger als die des Rubinikterus. Beim Verdinikterus mit Ausnahme der atrophischen Lebercirrhosen sind die Konjunktiven ebenfalls grünlich gefärbt. Der Ikterus bei der LAENNECSchen Cirrhose tritt an den Konjunktiven oft nur als Randikterus auf. Der Verdinikterus durch Tumorverschluß ist sehr bald an einer schmutzigen grauen zusätzlichen Farbkomponente der Haut zu erkennen. Ein charakteristisches Zeichen eines Verdinikterus ist die mit der Gelbsucht einhergehende Lebervergrößerung. Bei der biliären Lebercirrhose und beim hämolytischen Ikterus findet man zur vergrößerten Leber als Begleiterscheinung meist eine große harte Milz. Beim einfachen Verdinikterus durch Gallenwegverschluß wird die Milz oft dann groß gefunden, wenn eine Infektion der Gallenwege sich aufpropft. Häufig sind Erkrankungen des Pankreas, im besonderen des Pankreaskopfes, Ursache für die Entstehung eines Verdinikterus. In diesem Falle wird die Symptomatologie des Verdinikterus ergänzt durch die klinischen Zeichen der Pankreaserkrankung. Man findet dann häufig den bekannten Tiefenschmerz im Oberbauch, der zeitweilig als Tiefenkolik auftritt und sich von der echten Gallenkolik dadurch abgrenzen läßt, daß seine Ausstrahlungszonen sich in die linke Oberbauchgegend oft bis zum Rücken erstrecken. Häufig ist hierbei Überempfindlichkeit des linken Rippenbogens bei Berührung. Beim Verdacht auf Pankreasbeteiligung als Ursache des Verdinikterus ist die gesamte Pankreasdiagnostik durchzuführen (Duodenalsonde, Blut, Stuhl, Urin, Röntgenologie). Der Gallengangverschluß bei Pankreaserkrankung kann direkt durch Pankreascarcinom, Entzündung, Cysten, Steine und Stauung, aber ebenso oft indirekt durch Lymphstauung und Entzündungen verursacht sein, deren primäre Ursache in Erkrankungen der Gallenblase zu suchen sind (Gemeinsamkeit des Lymphstromgebietes). Nicht selten führt auch eine Erkrankung der periportalen Lymphdrüsen, insonderheit eine Tuberkulose, zu einem Verdinikterus mit allen Zeichen eines Gallengangverschlusses. Die häufigste Ursache des Verschlusses der großen Gallenwege, als dessen führendes Symptom wir den Verdinikterus betrachten, sind die Gallensteine. Meist sind die charakteristischen Symptome der Gallensteinkrankheit in diesem Fall für die Differentialdiagnose wegweisend. Nicht selten bleibt aber der Verschlußstein ohne klinische Symptome. Zur Differentialdiagnose sei hier auf das COURVOISIERsche Symptom verwiesen: Eine stark gefüllte und gedehnte Gallenblase spricht symptomatologisch gegen Stein- und für Tumorverschluß. Sehr deutlich wird die Verdinfarbe beim Verschlußikterus, wenn als Ursache des Verschlusses multiple Lebersteine in Frage kommen, welche fast immer zu cholangitischen und cholangiolitischen Veränderungen führen.

Bedeutsam für differentialdiagnostische Erwägungen im Rahmen des Verdinikterus sind auch statistische Angaben. Nach CABOT werden 9% aller Gelbsuchtsfälle durch Carcinom verursacht. Da das primäre Lebercarcinom nach ORTH sehr selten ist — etwa 3 pro mille aller Carcinomfälle sind primäre Leberkrebs —, so kommen als Ursache für die Entstehung des Ikterus durch Tumoren in erster Linie Lebermetastasen in Betracht. Nach MCNEE sind mit Gelbsucht einhergehende Lebermetastasen ursächlich bedingt in 30% der Fälle durch Märgencarcinom, in 15% durch Dickdarmcarcinom, in 13% durch

Oesophaguscarcinom, in 10% durch Pankreascarcinom und in 7% durch einen primären Gallenblasenkrebs. Nach meinen Erfahrungen ist das Pankreas-kopfcarcinom fast doppelt so häufig, d. h. in 18%, die Ursache für Leber-metastasen.

Die im subikterischen Stadium oft schwierige Differentialdiagnose zwischen dem echten Icterus catarrhalis und der hypertrophischen Lebercirrhose kann durch die Feststellung einer begleitenden Milzvergrößerung nicht entschieden werden, da beide Krankheiten in etwa 70—80% der Fälle eine vergrößerte Milz aufweisen. Hier läßt sich die Entscheidung häufig durch Betastung des Leberrandes treffen. Beim Icterus catarrhalis ist der Leberrand stumpf und weich, bei den Cirrhosen scharf und hart. Im Bilde des manifesten Verdinikterus sind ebenfalls diagnostische Unterscheidungen möglich. Die Leber bei der biliären Cirrhose ist groß, an der Oberfläche glatt und hart und wenig druckempfindlich; die Leber beim akuten Steinverschluß ist wesentlich weicher, dafür aber sehr stark druckempfindlich.

Das pathologisch-anatomische Bild der Leber bei Verschlußikterus ist sehr charakteristisch. Man findet eine Erweiterung der Gallencapillaren in allen ihren Teilen. Die feinsten Gallenwege sind stark geschlängelt und weisen varicen-artige Ausweitungen auf. Dauert der Verschluß länger, so kommt es zu Zer-reißungen der erweiterten Gallencapillaren und anschließend zu einem ausgedehnten Zerfall des Leberparenchyms. Die Kenntnis dieser anatomischen Veränderungen ist für die Klinik von besonderer Bedeutung. Ist erst ein ausgedehnter Parenchym-zerfall eingetreten, was durchschnittlich nach 4—6wöchigem Bestehen des Verschlusses der Fall zu sein pflegt, so ist in den meisten Fällen der günstige Zeitpunkt der operativen Lösung des Verschlusses verpaßt. Der *intrahepatische* Gallengangverschluß wirkt sich häufig in starken degenerativen Veränderungen an den OHNSchen Ampullen aus.

Klinik. Der klinische Verlauf eines Verdinikterus ist ebenso mannigfaltig wie die ihn bedingende Grundkrankheit. Im allgemeinen kann aber gesagt werden, daß, abgesehen von dem chronisch hereditären hämolytischen Ikterus, der meist nur geringe subjektive Beschwerden auslöst, und abgesehen vom langsam wachsenden Tumorverschluß, der sich häufig ebenso symptomlos entwickelt, die Kranken mit Verdinikterus subjektiv schwerer leiden als die rubinikterischen. Krampf-zustände, gesteigert bis zu den stärksten und langanhaltenden Koliken, werden nicht nur bei Steinverschläßen beobachtet. Häufig steht auch der Spannungsschmerz der GLISSONSchen Kapsel im Vordergrund der Beschwerden. Ausstrahlende Schmerzen im Sinne der HEADSchen Zonen können ebenso häufig von der Leber und den Gallenwegen als vom Pankreas ausgehen. Bekanntlich ist nach dieser Richtung die starke Überempfindlichkeit des rechten Rippen-bogens bei Erkrankung der Cholangien.

Chemische und physikalische Kennzeichen. *Urin.* Farbe dunkelgrün-gelb in verschiedenen Nuancen, Schaumbildungsfähigkeit gegenüber rubinikterischem Harn vermehrt, besonders starke Schaumbildungsfähigkeit bei cholangischem Infekt. Nach BRULÉ besteht beim Icterus dissociatus eine reichliche Cholorurie ohne Bilirubinurie, wenn cholangitische Prozesse gleichzeitig vorhanden sind. Bei mechanischem Stauungsikterus enthält der Harn reichlich Gallensäuren. Die HAYSche Schwefelblumenprobe ist positiv. Beim hämolytischen Ikterus wird

der Harn stets gallensäurefrei gefunden. Dieses Symptom kann im Rahmen des Verdinikterus zur Differentialdiagnose zwischen Verschußikterus und hämolytischem Ikterus dienen. Die Diastasen sind im Harn beim Verschußikterus erhöht (über 64 Einheiten). Ist der Gallengangverschluß vollständig, so findet man keine Urobilinogenurie, es sei denn in den Ausnahmefällen, bei welchen die Gallenwege stark infiziert sind (Fieber). Beim mechanischen Ikterus kann man nach EPPINGER eine Bilirubinurie erwarten, wenn das Serumbilirubin den Wert von 2 mg-% überschreitet. Doch wird beim Verdinikterus die Bilirubinurie meist nicht so stark hervortreten als beim parenchymatösen Ikterus mit schweren Destruktionen.

Blut. Das Serumbilirubin erreicht beim Verschußikterus meist hohe Werte, zwischen 10 und 20 mg-%, wenn der Gallengangverschluß plötzlich eingesetzt hat (eingeklemmter Stein). In diesen Fällen überwiegt anfangs die direkte Reaktion nach HJLMANS VAN DEN BERGH im Serum, wenn der Verschluß eine durch Steinkrankheit geschädigte Leber trifft. Entwickelt sich dagegen ein Verschluß langsamer, so nimmt das Serumbilirubin nur selten so hohe Werte an, und die indirekte Bilirubinreaktion überwiegt. Wird eine gesunde Leber durch einen akuten Choledochusverschluß gestaut, so ist, wie z. B. bei der experimentellen Choledochusunterbindung, die Reaktion indirekt. Bei länger bestehendem Gallengangverschluß, als dessen äußeres Zeichen wir den reinen Verdinikterus ansprechen, überwiegt im Blut die indirekte Serumreaktion. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß die direkte Kupplungsreaktion des Serumbilirubins auch abhängig ist von der Anwesenheit von Gallensäuren. Die Zunahme der Gallensäuren im Serum beim Verschußikterus kann sich nach meinen Erfahrungen in diesem Sinne auswirken. Nach JENKE kann der Gallensäuregehalt, der im Normalserum unter 0,025 mg-% liegt, beim mechanischen Ikterus auf 5—12 mg-% steigen. Der hämolytische Ikterus weist demgegenüber keine Vermehrung der Gallensäuren im Blut auf. Hierin liegt ein wichtiges differentialdiagnostisches Unterscheidungsmerkmal. Infiziert sich die Galle bei einem Verschußikterus, so wird der Seramtiter der Gallensäuren erheblich gesteigert. Beim Verschußikterus ist das Blutcholesterin im Serum anfänglich in normalen Mengen vorhanden. Meist steigt es später beträchtlich an, dabei bleibt aber im Gegensatz zum parenchymatösen Ikterus der Quotient Gesamtcholesterin zu Cholesterinester beim Verschußikterus unverändert. Der hämolytische Ikterus weist im Gegensatz zum mechanischen Verschußikterus deutlich erniedrigte Serumcholesterinwerte auf. Wird beim hämolytischen Ikterus die Milz exstirpiert, so steigt das Blutcholesterin an. Bei mechanischem Stauungsikterus ist der Blutzucker normal im Gegensatz zur Erniedrigung des Blutzuckers bei hepatotoxischem Ikterus. Beim hämolytischen Ikterus ist der Blutzucker manchmal erhöht.

Stuhl. Beim kompletten Gallengangverschluß sind die Stühle entfärbt, häufig weißgrau in der Tönung. Die Oberfläche des Stuhls, der meist hart und bröckelig ist, weist einen matten Glanz auf (Graphitstuhl). Der Geruch des Stuhls beim mechanischen Ikterus ist charakteristisch und wird durch die in großer Menge in ihm enthaltenen Fettsäuren ausgelöst. Beim Verschußikterus kann die Resorptionsstörung der Fette im Darm bis zu 50% eingeschränkt sein. Ist der Gallengangverschluß nicht vollständig, so zeigt der Stuhl eine hell grünlich-weiße Färbung. Beim hämolytischen Ikterus ist im Gegensatz hierzu

der Stuhl auffällig dunkelrotbraun gefärbt, eine Folge des erhöhten Blutuntergangs bei dieser Krankheit (Pleiochromie). Die ebenfalls als Verdinikterus in Erscheinung tretende biliäre Cirrhose ist durch farbstoffarme Stühle gekennzeichnet.

Duodenalsaft. Im Bereiche des Verdinikterus sind Farbe und chemische Eigenschaften der Duodenalgalle von großer differentialdiagnostischer Bedeutung. Ein sicheres Zeichen des völligen Gallengangverschlusses ist das Fehlen von Galle im Duodenalsaft. Der Duodenalsaft entspricht in diesen Fällen, falls die Pankreasgänge durchgängig sind, in seinen chemischen Eigenschaften dem Pankreassaft. Häufig findet man jedoch bei der Duodenalsondierung ein Gemisch von reinem Darmsaft und Magensaft, dem weder Galle noch Pankreassaft beigemischt ist. Dieser Befund ist ein Zeichen dafür, daß der Verschuß im Gebiet der VATERschen Papille gelegen ist und daß durch ihn gleichzeitig der Ductus choledochus und der Ductus Wirsungianus versperrt sind. Dieser Zustand ist bei Pankreaskopfcarcinom sehr oft zu finden.

Funktionsprüfungsmethoden. Es ist ein beachtenswertes differentialdiagnostisches Zeichen für den mechanischen Verschußikterus, daß die bekannten Funktionsprüfungen der Leber zum mindesten im Anfangsstadium des Verschlusses versagen. Weder die Galaktoseprobe noch die Bengalrotprobe geben anfangs selbst beim ausgesprochenen Verdinikterus ein positives Resultat. Hat der Verschuß nach längerem Bestehen zu Schädigungen im Parenchym geführt, so kann man in diesem Stadium Funktionsausfälle durch Belastung feststellen. Als brauchbare differentialdiagnostische Methode der Funktionsprüfung ist nach meinen Erfahrungen die Glucosebelastung mit kleinen Glucosemengen zu verwenden. Im Gegensatz zum Rubinikterus, welcher an einer flachen Glucosebelastungskurve erkannt werden kann, ist die Traubenzuckerbelastungskurve beim Verdinikterus fast normal geformt. Dies gilt sowohl für den Verschußikterus als auch für den hämolytischen Ikterus. Nur im Falle von Komplikationen kann die Belastungskurve eine auf Parenchymschädigung der Leber hinweisende Form annehmen. Die TAKATA-Reaktion ist positiv bei länger bestehendem Verschuß und bei multiplem Verschuß in der Leber selbst, z. B. durch Carcinose. Bei der biliären Cirrhose ist sie meist schwach positiv. Beim leichten katarrhalischen Ikterus, der manchmal in der Hautfärbung mit einem Verdinikterus verwechselt wird, ist die TAKATA-Reaktion stets negativ.

Eine sehr wichtige differentialdiagnostische Methode zur Trennung der Untergruppen des Verdinikterus ist die Resistenzbestimmung der Erythrocyten. Sie ist beim Verschußikterus, ganz gleich, ob es sich um einen hoch- oder tiefsitzenden Gallengangverschuß handelt, erhöht. Beim hämolytischen Ikterus ist sie stets vermindert. Beim katarrhalischen Ikterus und beim hepatocellulären Ikterus ist sie normal oder erhöht. Das gilt auch für die akute und subakute Leberatrophie. Bei der Pigmentcirrhose ist die Resistenz der Erythrocyten vermindert. Bei der LAENNECSchen Lebercirrhose besteht eine deutliche Resistenzsteigerung (Pachydermie der Erythrocyten).

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist beim Verdinikterus aus dem Boden eines Gallengangverschlusses erhöht. Sind gleichzeitig cholangitische Prozesse vorhanden, so ist die Senkungsgeschwindigkeit nicht selten stark erhöht. Bei Tumoren, die zu einem Gallengangverschuß führen, findet man eine

mittelhohe Senkungsgeschwindigkeit. REICHEL hält die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit beim tiefsitzenden Verschlußikterus gegenüber der auffällig verzögerten Blutsenkungsgeschwindigkeit beim hepatocellulären Ikterus für ein differentialdiagnostisch wichtiges Zeichen. Interessant ist der Umstand, daß beim Ikterus Pulsfrequenz und Senkungsgeschwindigkeit häufig parallel verlaufen. Bei Lebercirrhosen ist die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im Anfang normal. Im Spätstadium wird sie sehr beschleunigt. Geht ein Verdinikterus mit einer Bauchwassersucht einher, so spricht eine langsame Senkung für Cirrhose und gegen Tumor. Die reinen Stauungscirrhosen (Cirrhose cardiaque) senken lange Zeit hindurch auffallend langsam. Beim hämolytischen Ikterus ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit normal oder leicht erhöht.

b) Klinische Formen des Verdinikterus.

a) Ikterus bei Verschluß der großen Gallenwege (tiefsitzender Verschluß).

Als Ursachen des tiefsitzenden Verschlusses der großen Gallenwege gelten zwei große Gruppen mechanischer Hindernisse: 1. die intracholangischen Verschlüsse, 2. die extracholangischen Verschlüsse. Zur ersten Gruppe gehören die Abklemmungen der Cholangien durch Stein, entzündliche Veränderungen, Schleimpfropfe und Würmer. Unter den Steinverschlüssen unterscheiden wir die intrahepatischen Steine, die Choledochussteine und die Papillensteine. Intrahepatische Steine, welche die innerhalb der Leber liegenden Gallengänge verstopfen, findet man meist nur im Anschluß an Gallenblasenoperationen. Intrahepatische Steine führen in den meisten Fällen nur zum Abschluß eines Teilstromgebietes der Gallengänge innerhalb der Leber. Der intrahepatische Steinverschluß geht häufig mit heftigen Schmerzattacken einher. Da intrahepatische Steine relativ leicht Eiterungen verursachen, führen sie nicht selten zu Absceßbildungen und Fieber und können deswegen differentialdiagnostisch leichter erfaßt werden. Das Vorhandensein von Choledochus-, insbesondere Papillensteinen, läßt sich annehmen, wenn Steinkoliken in der Anamnese vorhanden sind. Pseudogallenkoliken bei einem Verdinikterus kommen auch beim hämolytischen Ikterus vor. Steine im Choledochus kommen fast nur dann vor, wenn die Gallenblase eine größere Zahl facettierter Steine oder gröberer Griefß enthält. Solitärsteine der Gallenblase führen nach meiner Erfahrung nur ganz selten zu Koliken. Zur differentialdiagnostischen Entscheidung dient das Röntgenbild. Es ist zu beachten, daß ein Teil der Gallensteine röntgenologisch nicht erfaßt werden kann, weil die Röntgendichte des Steins zu gering ist (HORSTERS und HARING). Dies gilt auch für die mit Jodtetragnost künstlich gefüllte Gallenblase. Die röntgenologische Deutlichkeit der Steinschatten ist abhängig von dem Mineralgehalt der Steine, insbesondere vom Calciumgehalt.

Auch die Entzündung der VATERSchen Papille kann zum Verschluß der Gallenwege führen. In diese Gruppe gehört u. a. der Verschluß durch den berühmten VIRCHOWSchen Schleimpfropf. Beruht der Gallengangverschluß bei einem Verdinikterus auf entzündlichen Veränderungen, so entwickelt sich nicht selten eine deutliche Urobilinogenurie. Als Ursache für tiefgreifende Entzündungen der Gallengänge, auch im Mündungsgebiet, gilt nicht selten die Infektion der Gallenwege mit Lamblien. Die Lambliosis läßt sich durch Nachweis dieser Protozoen im frisch gewonnenen Duodenalsaft mit Sicherheit diagnostizieren.

Sie kommt nach meinen Erfahrungen auch in Deutschland sehr viel häufiger vor, als man gemeinhin annimmt. Seltener ist der intracholangische Verschuß durch Würmer, insbesondere durch Askariden. *Distomum hepaticum* ist ein relativ seltener Bewohner der Gallenwege. Als Ursache eines Verschlusses kommt er kaum in Betracht.

Extracholangische Verschlüsse werden hervorgerufen durch Tumoren, durch Drüenschwellungen (z. B. Tuberkulose, leukämische Veränderungen an den periportalen Lymphdrüsen), durch Duodenitis und durch narbige Verwachsungen (am häufigsten Lues). Erwähnt sei hierbei, daß auch der *Echinococcus* manchmal zu partiellen Verschlüssen der intrahepatischen Gallenwege und damit zu Verdinikterus führen kann. Die Differentialdiagnose des Hindernisses bei extracholangischem Gallenwegsverschluß ist nach der Grundkrankheit zu führen. Die Duodenitis läßt sich durch das Ergebnis der Sondenuntersuchung klären. Bei Duodenalinfektion ist der Stuhl häufig olivgrün gefärbt.

β) Eine zweite Gruppe des Verdinikterus durch Gallengangsverschluß beruht auf dem **hochsitzenden intrahepatischen Verschluß**. Von v. Haberer ist für diese Gruppe der Begriff des intrahepatischen Ikterus geprägt worden. Auch das von HENSCHEN geprägte Krankheitsbild des Glaukoms der Leber dürfte in gewisser Hinsicht hierher gehören. Differentialdiagnostische Entscheidungen sind bei diesen Formen meist nur histologisch zu treffen, wobei als Ursache des hochsitzenden Verschlusses sowohl eine seröse Hepatitis als auch Gallenthromben und Entzündungen im Gebiet der ÖHNSCHEN Ampulle in Betracht kommen. Bei der serösen Hepatitis ist merkwürdigerweise die Blutsenkung normal. Färberisch führt der hochsitzende intrahepatische Verschluß nicht selten zu Mischformen zwischen Verdin- und Rubinikterus. Dies erschwert die Differentialdiagnose nach färberischen Gesichtspunkten beträchtlich.

γ) Zu den hepatisch bedingten Verdinformen des Ikterus gehört die **biliäre Cirrhose**, Typ Hanot, welche man auch als cholangiolitische Cirrhose (RÖSSLE) oder als cholostatische Cirrhose bezeichnen kann. Bei der biliären Cirrhose, die als Krankheitsbild umstritten ist, findet man eine in allen Stadien hypertrophe harte und glatte Leber. Besonders der linke Leberlappen weist diese charakteristischen Veränderungen auf. Schon im Anfangsstadium der Krankheit ist die Milz erheblich vergrößert, die Milzkapsel entzündlich verändert. Der Milztumor ist druckschmerzhaft. Die Perisplenitis kann so weit gehen, daß man auskultatorisch das „systolische Milzgeräusch“ feststellen kann. Bei der biliären Cirrhose wechselt der Ikterus in seiner Stärke anfallsweise. Ascites ist nur in 25% der Fälle vorhanden. Öfters entwickelt sich eine chronische Peritonitis. Der Stuhl ist acholisch oder grünlich gefärbt. Im Urin findet man wechselnde Mengen von Urobilinogen bei fast stets positivem Bilirubingehalt. Das Blut zeigt Veränderungen im Sinne einer Anämie. Final findet man nicht selten eine hämorrhagische Diathese. Als differentialdiagnostische Kennzeichen der biliären Cirrhose seien angeführt: paroxysmale Fieberanfälle, Darmblutungen, Fehlen der Bauchvenenkollateralen. Die Krankheit bevorzugt Männer im 3. und 4. Lebensjahrzehnt.

δ) Entsprechend ihrem Entstehungsmodus gehört auch die **Gallensteincirrhose der Leber** (*Cirrhosis calculosa*) in die Gruppe des Verdinikterus. Bei der Gallensteincirrhose besteht anatomisch eine Cholangiolitis mit hyper-

tropher Leber. Auch die Milz ist vergrößert. Der Ikterus nimmt nur leichtere Grade eines Verdinikterus an. Ascites besteht sehr selten. Der Stuhl ist meist subcholisch und grün gefärbt. Harnflut wechselt mit Oligurie ab. Im Anfall fehlt eine Hyperleukocytose selten. Im ganzen ist das Krankheitsbild das eines chronisch septischen Prozesses, auch hinsichtlich des Verlaufes des Fiebers.

ε) Ebenfalls als Verdinikterus tritt die **Lebereirrhose bei chronischer Kreislaufstauung** infolge eines Herzfehlers auf (Cirrhose cardiaque). Bei dieser Erkrankung ist die Leber nach anfänglicher Stauungshypertrophie verkleinert. Im Endstadium wird sie kleinknollig und hart. Die Milz ist anfangs sehr druckempfindlich und vergrößert. Auffällig ist bei der Stauungscirrhose die anfängliche Erniedrigung der Blutsenkung, die als Zeichen der Anoxämie aufzufassen ist.

c) Die anhepatischen Ikterusformen des Typs „Verdinikterus“.

Sie umfassen den chronisch-hereditären hämolytischen Ikterus (MINKOWSKI-CHAUFFARD) und den erworbenen hämolytischen Ikterus (HAYEM). Der Ausdruck anhepatischer Ikterus besagt, daß bei diesem Krankheitsbild die Überschwemmung des Blutes mit Bilirubin in einem pathologischen Abbau des Hämoglobins außerhalb der Leber zu suchen ist. Die Rolle der Leber ist bei den hämolytischen Ikterusformen in der Hauptsache die eines Exkretionsorgans für anhepatisches Bilirubin. Der Hämoglobinabbau beim hämolytischen Ikterus ist nach der herrschenden Ansicht an das gesamte reticuloendotheliale System gebunden. Die Franzosen bezeichnen den anhepatischen Ikterus als „ictère hémaphéique“ gegenüber dem „ictère biliphéique“, der echten Lebergelbsucht.

Symptomatologie. Insofern der anhepatische Ikterus zur Gruppe der hämolytischen Ikterusformen gehört, äußert er sich an der Hautfarbe als Verdinikterus. Andere Formen eines anhepatischen Ikterus entstehen meist durch erhöhten Blutuntergang nach großen Blutungen oder als Begleitsymptom einer genuinen Anämie. Bei einem Teil dieser als Flavinikterus zusammengefaßten Gelbsuchten beruht die ikterische Hautfarbe nicht auf einer echten Bilirubinämie. Diese werden deshalb anschließend in einem eigenen Abschnitt behandelt werden.

Chronisch-hereditärer hämolytischer Ikterus. Die Kennzeichen dieser Krankheit umfassen folgende Besonderheiten 1. gesteigerte Blutmauserung infolge verstärkter Erythrophagocytose des Reticuloendothels, 2. Erhöhung des indirekten Bilirubins im Serum, 3. verminderte Resistenz der Erythrocyten, 4. Mikrocytose, 5. Fehlen der Gallensäuren im Harn.

Der Blutuntergang kann durch intravasale Hämolyse zustande kommen (CHAUFFARD, FIESSINGER). Er kann eine Folge einer gesteigerten Tätigkeit der Milz sein. Er kann ferner auf der krankhaften Vermehrung von Hämolsinen beruhen (HAYEM). Schließlich kann er durch eine Erkrankung des gesamten reticuloendothelialen Apparates verursacht sein (EPPINGER).

Pathologische Anatomie. Gegenüber der normalen Milz mit einem Gewicht zwischen 150 und 250 g schwankt das Milzgewicht beim hämolytischen Ikterus zwischen 800 und 2000 g. Bei auffälligem Gesamtblutreichthum der Milz findet man die Milzpulpa besonders mit Blut angereichert. Das Reticulum ist nur

geringgradig vermehrt. Die Sinusendothelien weisen weite Lumina und große Kerne auf. Im Gebiete der Leber sind die KUPFFERSchen Sternzellen vermehrt und vergrößert.

Symptomatologie. Frauen werden bevorzugt von der Krankheit ergriffen. Die Hautfärbung wechselt periodisch von einem hellen bis zum mittelstarken Verdinikterus. Oft ist nur ein Ikterus der Konjunktiven vorhanden. Es besteht kein Pruritus und keine Bradykardie. Die Kranken sind „plus icterique que malade“. Es besteht eine Bilirubinämie bei fehlender Bilirubinurie. Auffällig ist die starke Urobilinurie. Das Fehlen der Gallensäuren im Harn ist ein differentialdiagnostisch wichtiges Symptom. Der Stuhl ist dunkelrotbraun gefärbt. Die in ihm enthaltenen Urobilinmengen sind ganz wesentlich vergrößert. Das bedeutsamste diagnostische Unterscheidungszeichen im Blut ist die Mikrocytose. Der Durchmesser der Erythrocyten schwankt zwischen 5,9 und 7,2 beim hämolytischen Ikterus (Normaldurchmesser: 7,6—7,8 μ). Eine ausgesprochene Reticulocytose, die häufig 20—30% aller Erythrocyten umfaßt, ist pathognomonisch ebenso wie die Resistenzverminderung (beginnende Hämolyse zwischen 0,52—0,64 mg.-% Na-Chlorid). Die Cholesterinwerte des Serums sind erniedrigt. Die Erythrocyten weisen in der Mehrzahl der Fälle eine ausgesprochene Autoagglutination auf. UMBER will beim hämolytischen Ikterus häufig eine Erhöhung des Grundumsatzes festgestellt haben. Von GAENSSLEN stammt der Befund, daß der Icterus haemolyticus nicht selten Entwicklungsstörungen, insbesondere Turmschädelbildung, aufweist.

Das von HAYEM aufgestellte Krankheitsbild des erworbenen hämolytischen Ikterus ist stark umstritten. Als wichtigstes differentialdiagnostisches Unterscheidungsmerkmal wird das Fehlen einer Mikrocytose bei dieser sonst in ihrer Symptomatologie der MINKOWSKI-CHAUFFARDSchen Form sehr ähnlichen Krankheit angeführt.

3. Fuscinikterus.

In die Gruppe des Melasikterus gehören außer den chronischen Formen des Verdin- und Rubinikterus jene pathologischen Pigmentierungen durch braune bis schwarze Pigmente, die zwar endogen entstanden sind, aber keine direkten Beziehungen zum Bilirubin haben. Wir haben diese Pigmentierungen oben als Pigmentosen bezeichnet. Färberisch gehören sie in die Gruppe der braunen Hautfärbungen, welche man praktisch als Fuscinikterus anspricht. Dabei soll der Ausdruck „Ikterus“ besagen, daß diese Krankheitsbilder Beziehungen zur Leber und zum Reticuloendothel haben. Als Hauptvertreter dieser Krankheitsgruppe hat die Hämochromatose zu gelten, obwohl HUECK, der sich unter den neueren Pathologen mit der Hämochromatose eingehend beschäftigt hat, sie nur als Symptom bewerten will. Wir finden eine Hämochromatose in der Tat bei den verschiedensten Krankheiten, z. B. bei gewissen Formen der Lebercirrhose, bei der diabetischen Diathese, bei der perniziösen Anämie, bei der Purpura und bei der Tuberkulose. Wenn auch die Hämochromatose als spezifische Capillarschädigung (RÖSSLÉ) eine pathologisch-anatomische Angelegenheit darstellt, so hat doch der Standpunkt der französischen Kliniker manches für sich, dieses Bild klinisch unter der Bezeichnung „diabète broncé“ bzw. „cirrhose pigmentaire“ zu vereinheitlichen. Es soll damit zum Ausdruck gebracht werden, daß ein Zusammentreffen von Leber- und Pankreasschädigungen

bei der Hämochromatose unter Braunfärbung der Haut relativ oft vorkommt. Bei der Hämochromatose besteht färberisch ein wesentliches Charakteristikum darin, daß zwei Pigmente die Organe des Körpers überschwemmen, einmal das Hämosiderin, welches eine starke Eisenreaktion gibt, sodann das Hämo-fuscin, welches nach HUECK mit dem Lipofuscin (Lipochrom) identisch ist. Für die Verteilung der Pigmente ist es differentialdiagnostisch wichtig, daß in den Parenchymzellen der inneren Organe und der Stützsubstanz das Hämosiderin überwiegt, während in den glatten Muskelzellen mit Einschluß des Darmes der Lymph- und Blutgefäße und in der Epidermis das Lipofuscin vorherrscht. Aus diesem Grunde sehen wir bei den mit einer Hämosiderose einhergehenden Krankheiten sowohl flavinartige als melasartige Hautpigmentierungen. Nach der Annahme HINTZES, nach welcher die Hauptursache der Hämosiderose ein intravasculärer Blutzerfall ist, hätten wir es bei diesen Braunfärbungen mit einer rein hämatogenen Herkunft der Farbstoffe zu tun. Die Tatsache, daß bei der allgemeinen Hämochromatose, die sich klinisch als Pigmentcirrhose darstellt, stets eine Bindegewebsvermehrung in Leber und Pankreas zu finden ist, spricht dafür, daß das ursächliche Moment dieses Krankheitsbildes ein toxisch-infektiöser Prozeß ist. Die gleichzeitig besonders final vorhandene hämorrhagische Diathese rückt diese Krankheitsgruppe klinisch in den Kreis der Sepsis mit Ikterus. Für die Differentialdiagnose des Fuscinikterus bei Hämochromatose ist zu beachten, daß er ganz überwiegend bei Männern vorkommt. Das Krankheitsbild ist ferner differentialdiagnostisch abzugrenzen gegen Morbus Addison (niedriger Blutdruck, niedriger Blutzucker, negative Adrenalinblutdruckkurve, regionale Pigmentierung), gegen die Melanosen (Anamnese, Tumor, Augenhintergrund, THORMÄHLENSche Reaktion) und gegen die Alkaptonurie (Ochronose der Ohrknorpel, Nachweis der Homogentisinsäure usw.).

Symptomatologie. Die Leber ist bei der Pigmentcirrhose hypertrophisch, glatt und hart. Ihr Gewicht steigt bis auf 3000 g und mehr (Speicherungs-krankheit nach EPPINGER). Die Milz ist häufig vergrößert. Ausgesprochener Fuscinikterus (Melanodermie). Der Urin ist zeitweilig zuckerhaltig, das Blut zeigt mäßig bis mittelstark erhöhte Zuckerwerte. Im Blutbild besteht eine deutliche Anämie. Die Senkungsgeschwindigkeit ist meist erhöht. Im Stuhl ist der Eisengehalt stark erhöht. Im Gegensatz zur gewöhnlichen Lebercirrhose ist der Stuhl braun gefärbt. Bauchwassersucht fehlt meist. Klinisch besteht ein deutlicher Marasmus.

Als färberische Zwischenformen zwischen Fuscinikterus und Verdinikterus lassen sich die verschiedenen Formen der Hepatitis (Lebercirrhosen) auffassen. Ihre Differentialdiagnostik fällt außerhalb des Rahmens dieser Abhandlung.

4. Flavinikterus.

Während beim Rubin- und Verdinikterus der färbende Grundstoff in der Haut und den Schleimhäuten mit den Bilirubinen und seinen Abbauprodukten identisch ist, sind die Pigmentierungen beim Flavinikterus durch Stoffe bedingt, die nach unserer heutigen Kenntnis in keinem direkten Zusammenhang mit dem Gallenfarbstoff stehen. Der Flavinikterus nimmt auch nie derart intensive Farbtönungen an wie die Gallenfarbstoffgelbsuchten. Stellt man das färberische Moment in den Vordergrund, so ist differentialdiagnostisch zu sagen, daß beim

Flavinikterus eine Farbstoffbeladung der Augenbindehäute fehlt; höchstens an den Randpartien der Konjunktiven unter den Augenlidern bemerkt man häufiger leicht gelbe Farbstoffeinlagerungen. Auffälligerweise zeigen manche Formen von Flavinikterus besonders weiße oder gar blauweiße Skleren.

Man findet einen Flavinikterus als Symptom bei den verschiedensten Krankheiten. Die primären und sekundären Anämien zeigen in der Mehrzahl der Fälle einen deutlichen Flavinikterus. Typisch ist auch der Flavinikterus als allgemeines Hautsymptom im Gefolge von großen Magen- und Darmblutungen. Häufig wird der Flavinikterus auch durch Urochrom ausgelöst und ist dann ein Zeichen für die chronische Niereninsuffizienz. In die Gruppe des Flavinikterus gehören ferner die Xanthodermien durch künstliche Farbstoffe, wie sie oben beschrieben worden sind.

Klinische Form des Flavinikterus.

a) **Perniziöse Anämie** (Typ Addison-Biermer). Differentialdiagnose: Blutbild, Makrocytose, Färbeindex. Nicht selten ist das typische Krankheitsbild der Anaemia gravis bei älteren Personen mit Magencarcinom, Ulcus callosum oder langdauernden Hämorrhoidalblutungen verknüpft.

b) **Flavinikterus bei Blutungen** (sog. Resorptionsikterus). In diese Gruppe gehören eine große Anzahl krankhafter Zustände verschiedenster Ätiologie. Als Hauptcharakteristikum des Resorptionsikterus wird beschrieben, daß das Blut außerhalb der Gefäße in größerem Umfange zerstört wird und daß der im Gewebe umgebaute Blutfarbstoff resorbiert wird. Der Abbau des Blutfarbstoffs nach diesem Modus ist bei jeder in das Gewebe sich erstreckenden Hämorrhagie an dem Auftreten gelber und grüner lokaler Hautflecke zu erkennen. Wir unterscheiden drei Formen: 1. den lokalen Gewebsikterus nach Kontusionen und Muskelblutungen, 2. den leichten Flavinikterus, welcher manchmal nach Tubargravidität oder nach Blutungen in die großen Körperhöhlen auftritt, 3. den nicht häufigen Ikterus während der Menstruation oder bei Uterusblutungen anderer Herkunft, 4. den Ikterus nach Magen-Darmblutungen (z. B. bei Krebs, Geschwüren, Colitis ulcerosa usw.), 5. den Ikterus bei der hämorrhagischen Diathese.

c) **Ikterus durch erhöhten intravasalen Blutzerfall**. 1. Ikterus bei Polycythämie, 2. hämoglobinurischer Ikterus bei Lues, 3. Icterus neonatorum.

Bei Neugeborenen sieht man mit einer Häufigkeit von etwa 20% aller Fälle am 2.—3. Tag nach der Geburt einen Ikterus vom Flavintyp auftreten. Diese Erscheinung dauert höchstens 2 Wochen. Die Pathogenese des echten Icterus neonatorum, der differentialdiagnostisch streng vom Icterus gravis abzutrennen ist, wird nicht einheitlich beurteilt. Ein erhöhter Blutzerfall beim Neugeborenen innerhalb der ersten 12 Lebenstage läßt sich nachweisen. Als Ursache nimmt man einesteils an, daß der Übergang der Suboxämie des Fetus im intrauterinen Leben in die Normoxämie nach der Geburt den Gallenfarbstoffwechsel beeinflusst, und daß auf der anderen Seite beim Neugeborenen eine erhöhte Durchlässigkeit der Haut für Farbstoffe besteht. Auf der anderen Seite kann die Umstellung des Blutkreislaufes vom Placentarkreislauf der Mutter auf den Eigenkreislauf des Neugeborenen und die dabei einsetzende Umschaltung des Leberkreislaufes mit dem Icterus neonatorum in direktem Zusammenhang stehen. Beim Icterus

neonatorum ist die Hautquaddelreaktion mit Ferricyankali positiv. Huss hat nachgewiesen, daß bei einem Teil der Neugeborenen die Ferricyankaliprobe auch dann positiv ausfällt, wenn ein deutlicher Ikterus noch nicht aufgetreten ist. Es ist uns das ein Beweis dafür, daß die Blauprobe Beziehungen zum Eisenstoffwechsel der Haut hat. Differentialdiagnostisch ist der Ikterus neonatorum vom relativ seltenen echten Ikterus gravis der Säuglinge durch den Typ der Gelbsucht, durch die große harte Leber und durch die starke Bilirubinämie (über 5 mg-%) sowie durch den langen Verlauf des Ikterus gravis abzutrennen.

d) **Flavinikterus bei Chlorose.** Die Differentialdiagnose ist hier auf Grund folgender Symptome möglich. Blutbild: Farbeindex äußerst niedrig, oft unter 0,5, äußerst bilirubinarmes Serum, Eisenmangelkrankheit, hormonale Insuffizienz, Pubertätsalter.

e) **Urochromikterus.** Dieser helle Flavinikterus der chronisch Nierenkranken (primäre und sekundäre Nephrosklerose) zeichnet sich färberisch dadurch aus, daß hier die Skleren meist auffällig weißblau gefärbt sind. Die Differentialdiagnose gründet sich auf der Symptomatik der dem Leiden zugrunde liegenden Nierenkrankheit.

XII. Mensch und Chlorophyll.

Von

JOACHIM THEODOR BRUGSCH-Berlin.

Inhalt.	Seite
Literatur	614
Pyrrrole und Porphyrine aus Chlorophyll	623
Chemie der Chlorophylle	625
Verbindungen des chemischen Chlorophyllabbaues: Phorbide, Chlorine, Rhodine und Purpurine	629
Die Gewinnung, Erkennung und Kennzeichnung von Verbindungen des Chlorophyllabbaues	631
Quantitative Verfahren zur Gewinnung und Berechnung von Chlorophyllverbindungen des menschlichen Chlorophyllabbaues	635
Chlorophyllbildung und Zerstörung in der Pflanze	637
Der tierische Chlorophyllabbau	639
Der menschliche Chlorophyllabbau	642
Die biologische Wirkung von Chlorophyllverbindungen auf den tierischen und menschlichen Organismus	650

Literatur.

- ALBERS, V. M. and H. V. KNORR: Fluorescence and Photodecomposition in solution of Chlorophyll a. *Physic. Rev.* **46**, 336 (1934).
- ALBERS, KNORR and P. ROTHEMUND: Fluorescence of the Chlorophyll series. The reversible Reduction of Chlorophyll a and b. *Physic. Rev.* **47**, 198 (1935).
- BACHRACH, E. et CH. DHÉRÉ: Sur la Fluorescence d'une Diatomée marine et sur le spectre de Fluorescence de ses pigments Chlorophylliens. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 385 (1931).
- BÄEYER, ADOLF: Theorie der Photosynthese. Über die Wasserentziehung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gärung. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **3**, 63 (1870).
- BARKAN, G. u. O. SCHALES: (1) Chemischer Aufbau und physiologische Bedeutung des „leicht abspaltbaren“ Bluteisens. *Mitt. 13. Hoppe-Seylers Z.* **248**, 96 (1937).
- — (2) Die grünen Derivate des Hämoglobins und die Pseudohämoglobine. *Naturwiss.* **1937**, 667.
- BINET et STRUMZA: Le pouvoir anti-anémique de la chlorophylle, des sels de fer et de cuivre. *Sang* **19**, 1041 (1934).
- BING, BENES and REMPS: The alimentary fate of hemin. *Proc. amer. Soc. biol. Chem.* 13th Meet, **1936**, X.
- BINGOLD, K.: (1) Zur Frage nach dem Schicksal des Hämoglobins im Organismus. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1451.
- (2) Über das Schicksal des überalterten Blutfarbstoffes im Organismus. *Z. exper. Med.* **99**, 325 (1936).
- BLUM, H.: Photodynamic action. *Physiologic. Rev.* **12**, 23 (1932).
- BORODIN, I.: *Bot. Ztg* **40**, 608 (1882).
- BORST, M. u. H. KÖNIGSDÖRFFER: Untersuchungen über Porphyrine. Monographie. Leipzig: S. Hirzel 1929.
- BROWN, A. W. A.: Studies on the excreta of a grasshopper. (*Melanoplus Biovittatus* SAY.) *J. of exper. Biol.* **14**, 87 (1937).

- BRUGSCH, J. TH.: (1) Die klinische Bedeutung der Porphyrine. *Erg. Med.* **20**, 424 (1935).
 — (2) Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels. *Erg. inn. Med.* **51**, 86 (1936).
 — (3) Toxic Porphyrinuria following chronic Alcoholism. *Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin.* **12**, 609 (1937).
 — (4) Untersuchungen des quantitativen Porphyrinstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen. I. Mitt. *Z. exper. Med.* **95**, 471 (1935).
 — (5) II. Mitt. *Z. exper. Med.* **95**, 482 (1935).
 — (6) III. Mitt. *Z. exper. Med.* **95**, 493 (1935).
 — (7) IV. Mitt. *Z. exper. Med.* **98**, 49 (1936).
 — (8) V. Mitt. *Z. exper. Med.* **98**, 57 (1936).
 — (9) VI. Mitt. *Z. exper. Med.* **99**, 585 (1936).
 — (10) VII. Mitt. *Z. exper. Med.* **103**, 503 (1938).
 — (11) VIII. Mitt. *Z. exper. Med.* **103**, 518 (1938).
 — (12) IX. Mitt. *Z. exper. Med.* **104**, 210 (1938).
 — and BRUNSTING: Porphyrins in dermatology. *Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin.* **13**, 167 (1938).
 — and A. KEYS: Quantitative Separation and estimation of various Porphyrins in Biological Materials. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38**, 557 (1938).
 — and SHEARD: (1) Determination and quantitative estimation of the decomposition of Chlorophylls in human body. *Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin.* **13**, 95 (1938) (vorläufige Mitt.).
 — — (2) Determination and quantitative estimation of the decomposition of chlorophyll in human body. *J. Labor. a. clin. Med.* **24**, 230 (1938).
 BÜRGLI, E.: (1) Chlorophyll und Chlorosan. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **46**, 449 (1916).
 — (2) Das Chlorophyll als blutbildendes und belebendes Organ. *Ther. Mh.* **32**, 1, 33 (1918).
 — (3) Über die Wirkungen des Chlorophylls auf die Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 2019.
 — u. C. F. TRACZEWSKI: Über die biologischen und pharmakologischen Eigenschaften des Chlorophylls. *Biochem. Z.* **98**, 256 (1919).
 CONANT and MOYER: *J. amer. chem. Soc.* **52**, 3031 (1930).
 COULTER, C. B. and F. M. STONE: The occurrence of porphyrins in cultures of *C. Diphtheriae*. *J. gen. Physiol.* **40**, 583 (1931).
 CURTI, P.: *Prensa méd. argent.* **24**, 495 (1937).
 CZIMMER: Chlorophyllverdaunungsversuche in vitro. *Ber. Physiol.* **82**, 564.
 DARBY, C. R. and M. G. MALLON: *J. amer. Dietet.* **13**, 26 (1937).
 DELEANO, N. T. u. I. DICK: (1) Beiträge zur Kenntnis des quantitativen Chlorophyllstoffwechsels der Laubblätter während ihrer Gesamtvegetation. *Biochem. Z.* **279**, 49 (1935).
 — — (2) Über den Chlorophyllverlust trocknender Laubblätter und über Chlorophyllextraktion. *Biochem. Z.* **300**, 37 (1938).
 DENSCHE u. T. HUNNIUS: Versuche mit Kupfersulfat. *Z. Pflanzenernährg u. Düng., Teil A* **3**, 369 (1924).
 DHÉRE, CH.: (1) Sur le spectre de fluorescence de la protochlorophylle. *C. r. Acad. Sci. Paris* **192**, 2496 (1931).
 — (2) Sur la fluorescence de la phylloerythrine. *C. r. Acad. Sci. Paris* **195**, 336 (1932).
 — et O. BIERMACHER: Sur la purification et le spectre de fluorescence de la Chlorophylle „b“. *C. r. Soc. Biol. Paris* **122**, 591 (1936).
 — et A. RAFFY: Recherches sur la spectrochimie de fluorescence des pigments chlorophylliens. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **17**, 1385 (1935).
 — et L. RAPETTI: Les fluorescences bactériennes étudiées au moyen de l'analyse spectrale: Bacilles de la tuberculose et de la diphtérie. *Bull. Acad. Méd.* **114**, 96 (1935).
 DUPONT, R. et GASTON DUHAMEL: Chlorophyll et cancer. *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **24**, 15 (1935).
 EMDE: Alkaloide und Kohlensäureassimilation. *Naturwiss.* **17**, 699.
 EMERSON, R.: The relation between maximum rate of photosynthesis and concentration of Chlorophyll. *J. gen. Physiol.* **12**, 609 (1929).
 EPPINGER: Die Leberkrankheiten. Monographie. Wien: Julius Springer 1937.
 EULER u. HELLSRÖM: Spektrophotometrische Messungen der Laubblätter von Chlorophyllmutanten der Gerste. *Hoppe-Seylers Z.* **208**, 43 (1932).

- FALTA, W. u. F. HÖGLER: Über das Auftreten der Aldehydreaktion im Harn nach peroraler Zufuhr von Chlorophyll. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1357.
- FISCHER, H.: (1) Neuere Methoden der Isolierung und des Nachweises von Porphyrinen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 1, Chemische Methoden, Teil 11, H. 2. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg.
- (2) Zur Kenntnis des Phylloerythrins. *Hoppe-Seylers Z.* **97**, 92 (1915).
- (3) Über Hämine und Prophyrine. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, 45. Kongreß Wiesbaden **1933**, 7.
- (4) Chlorophyll. *Chem. Rev.* **20**, 41 (1937).
- u. K. BAUER: Purpurine, Rhodine und Rhodinporphyrine aus Chlorophyll b. Neue Analogien zwischen Chlorophyll a und b. *Liebigs Ann.* **523**, 235 (1936).
- u. H. BERG: Synthesen weiterer Pyrroporphyrine. *Liebigs Ann.* **482**, 189 (1930).
- u. BREITNER: Vergleichende Oxydation des Chlorophyllids und einiger Abkömmlinge. *Liebigs Ann.* **522**, 151 (1936).
- F. BROICH, St. BREITNER u. L. NÜSSLER: Über Chlorophyll b. *Liebigs Ann.* **498**, 228 (1932).
- u. H. FINK: Über Koproporphyrinsynthese durch Hefe und ihre Beeinflussung. III. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **150**, 243 (1925).
- u. GLEIM: Synthese des Porphins. *Liebigs Ann.* **521**, 157 (1936).
- W. GOTTSCHALDT u. G. KLEBS: Über Phäopurpurin 18 und seine Identität mit Phyllopurpurin. *Liebigs Ann.* **498**, 194 (1932).
- u. W. HABERLAND: Über die Konstitution des Bilirubins. *Hoppe-Seylers Z.* **232**, 240 (1935).
- u. H. HALBACH: Über die Konstitution des Stercobilins. *Hoppe-Seylers Z.* **238**, 67 (1936).
- I. HECKMAIER u. W. HAGERT: *Liebigs Ann.* **505**, 209 (1933).
- u. A. HENDSCHEL: (1) Über Phyllobombycin und den biologischen Abbau der Chlorophylle. *Hoppe-Seylers Z.* **198**, 33 (1931).
- — (2) Über Phyllobombycin und Probophorbide. *Hoppe-Seylers Z.* **206**, 255 (1932).
- — (3) Gewinnung von Chlorophyllderivaten aus Elefanten- und Menschenexkrementen. *Hoppe-Seylers Z.* **216**, 57 (1933).
- — (4) Gewinnung von Phäophorbid a aus Seidenraupenkot. *Hoppe-Seylers Z.* **222**, 250 (1933).
- u. L. NÜSSLER: Nachweis des isocyclischen Ringes in Chlorophyll b. *Liebigs Ann.* **506**, 83 (1933).
- u. K. HERRLE: Einwirkung von Licht auf Porphyrine: Überführung von Ätioporphyrin I in bilirubinoide Farbstoffe. *Hoppe-Seylers Z.* **251**, 85 (1937).
- — u. H. KELLERMANN: Über Meso-Purpurine, Vinylchlorine und ihre Derivate. *Liebigs Ann.* **524**, 222 (1936).
- u. HESS: Vorkommen von Phylloerythrin in Rindergallensteinen. *Hoppe-Seylers Z.* **187**, 133 (1930).
- u. HILGER: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. 8. Mitt. Über Blutfarbstoff in der Hefe. Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. *Hoppe-Seylers Z.* **138**, 288 (1924).
- u. H. HILMER: (1) Zur Kenntnis des Phylloerythrins II. *Hoppe-Seylers Z.* **143**, 1 (1925).
- — (2) Über Koproporphyrin-Synthese und ihre Beeinflussung. *Hoppe-Seylers Z.* **153**, 171 (1926).
- u. H. J. HOFMANN: Aufspaltung von Azlactonen durch Einwirkung von Diazo-Methan-Methylalkohol sowie durch Alkoholat in Analogie zum Verhalten des Chlorophylls und seiner Derivate. *Hoppe-Seylers Z.* **245**, 139 (1937).
- u. K. KAHR: Über die Isomerie zwischen Chlorin p₆ und Pseudochlorin p₆ und die ihrer Derivate. *Liebigs Ann.* **524**, 251 (1936).
- u. KRAUSS: Synthese des Oxo-rhodoporphyrins, seine Überführung in 1,3,5,8-Tetramethyl-, 4-äthyl-, 2-oxyäthyl-, 6-carbonsäure-, 7-propionsäureporphyrin und über Pseudoverdoporphyrin. *Liebigs Ann.* **521**, 261 (1936).
- u. R. LAMBRECHT: Über Bacteriochlorophyll. *Hoppe-Seylers Z.* **249**, 1 (1937).
- — u. H. MITTENZWEI: Über Bakteriochlorophyll. *Hoppe-Seylers Z.* **253**, 1 (1938).
- u. W. LAUTSCH: Quantitative Dehydrierung von Phäophorbid a. *Liebigs Ann.* **525**, 259 (1936).
- u. LIBOWITZKY: Überführung von Kopro-Hämin I. in Kopro-Glaukobilin. *Hoppe-Seylers Z.* **251**, 198 (1937).

- FISCHER, H., O. MOLDENHAUER u. O. SÜSS: Zur Konstitution des Chlorophyll a. Über Phäophorbid, Methylphäophorbid und Chlorine. *Liebigs Ann.* **486**, 107 (1931).
- u. A. MÜLLER: Über die Pentdypent-Reaktion. *Hoppe-Seylers Z.* **246**, 43 (1937).
- u. H. ORTH: Die Chemie des Pytrols. Monographie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1935.
- u. RIEDMAIR: (1) Synthese des Phylloerythrins. *Liebigs Abb.* **497**, 181 (1932).
- — (2) Über Isophäoporphyrin a. *Liebigs Ann.* **505**, 87 (1933).
- — (3) Über die Aufspaltung von Chlorophyll a und seinen Derivaten durch Diazomethan. *Liebigs Ann.* **506**, 107 (1933).
- u. F. SCHWERTDEL: Über Porphyrine in Pflanzen. *Hoppe-Seylers Z.* **159**, 120 (1926).
- u. C. v. SEEMANN: Die Konstitution des Spirographishämins. *Hoppe-Seylers Z.* **242**, 133 (1936).
- u. F. STADLER: Gewinnung von Dihydropyrophäophorbid a und Pyrophäophorbid b aus Schafskot. *Hoppe-Seylers Z.* **239**, 167 (1936).
- u. O. SÜSS: Überführung von Phäophorbid a in Phylloerythrin. *Liebigs Ann.* **482**, 225 (1930).
- FRANKE, K. u. R. FIKENTSCHE: Die Bedeutung der quantitativen Porphyrinbestimmung mit der Lumineszenzmessung für die Prüfung der Leberfunktion und für Ernährungsfragen. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 171.
- FRENCH, C. S.: The rate of CO₂ assimilation by purple bacteria at various wave lengths of light. *J. gen. Physiol.* **21**, 71 (1937).
- FRIDEL, J.: Formation de la chlorophylle dans l'air raréfié et dans l'oxygène raréfié. *C. r. Acad. Sci. Paris* **135**, 1063 (1902).
- GAFFRON, H.: Sauerstoffübertragung durch Chlorophyll und das photochemische Äquivalenzgesetz. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **60**, 755, 2229 (1927).
- GALATZ, D.: La Chlorophylle dans le traitement du cancer. *Progrès méd.* **1936**, 583.
- GALLERNANI, G.: Pytrol et Mélanines. *Recherches spectrophotométriques. Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **72**, 189 (1923).
- GICKELHORN: Sitzgsber. *Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., Abt. 1*, **1914**, 123.
- GODINHO, A. P.: Über das Auftreten eines roten Farbstoffes nach Einnahme von reinem Chlorophyll. *Biochem. Z.* **155**, 80 (1925).
- GORDONOFF, T. u. T. AMAKAWA: Über die diuretische Wirkung des Chlorophylls. *Biochem. Z.* **157**, 333 (1925).
- GRIGORIEW, R.: Über die blutbildenden Eigenschaften des Chlorophylls. *Biochem. Z.* **98**, 284 (1919).
- GRIS, E.: Nouvelles expériences sur l'action des composés ferrugineux solubles appliqués à la végétation et spécialement au traitement de la chlorose et de la débilité des plants. *C. r. Acad. Sci. Paris* **191**, 1118 (1844).
- GUERRINI, G.: Emolsi fotodinamica in vivo determinata della chlorofilla. *Boll. Soc. Biol. sper.* **7**, 835 (1932).
- HAUSMANN, W.: Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. Monographie. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1923.
- HERTEL: *Zit. nach HAUSMANN.*
- HILL, R. and D. KEILIN: The porphyrin of component „c“ of cytochrom and its relationship to other porphyrins. *Proc. roy. Soc. Lond.* **107**, 286 (1930).
- HOFSTETTER, M.: Über den Nachweis von Chlorophyllabbauprodukten im Harn. *Biochem. Z.* **155**, 80 (1925).
- HUGHES, I. H. and A. C. LATNER: Chlorophyll and hemoglobin regeneration. *J. of Physiol.* **86**, 388 (1936).
- INMAN, O. L., P. ROTHEMUND and C. F. KETTERING: Chlorophyll and Chlorophyll development in relation to radiation. *Biological effects of radiation*, p. 1093. New York and London: McGraw Hill Comp. 1936.
- KÄMMERER, H.: Biologie und Klinik der Porphyrine. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, **45. Kongreß 1933**, 29.
- KAUTSKY, H.: Die Wechselwirkung zwischen Sensibilisatoren und Sauerstoff im Licht. *Biochem. Z.* **261**, 271 (1937).
- KEYS, A. and J. TH. BRUGSCH: The distribution coefficients of Porphyrins between ether and hydrochlorid Acid and applications to problems of quantitative separation. *J. amer. chem. Soc.* **60**, 2135 (1938).

- KIRSTAHLER, A.: (1) *Tabul. biol.* **3**, 339.
 — (2) Chlorophyll a und b und Umwandlungsprodukte. *Tabul. biol.* **7**, 49 (1931).
- KITAHARA, Y.: Über die Ausscheidung von Chlorophyllderivaten im Harn. *Biochem. Z.* **155**, 113 (1925).
- KITCHEVATZ, MILAN: Mécanism de la photosensibilisation de la peau par la chlorophylle. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 675 (1934).
- KNORR, H. V. and V. M. ALBERS: (1) Fluorescence of solutions of Chlorophyll a. *Physic. Rev.* **43**, 379 (1933).
 — (2) Fluorescence and photodecomposition in solutions of chlorophyll b. *Physic. Rev.* **46**, 336 (1934).
 — (3) Fluorescence of the Chlorophyll series. Fluorescence and Photodecomposition of solutions of Pheophorbide b and Methylpheophorbide b. *Physic. Rev.* **47**, 329 (1935).
 — (4) Fluorescence of the Chlorophyll series. Fluorescence and Photodecomposition of solutions of Chlorophyll a under Atmospheres of O₂, CO₂ and N₂. *Physic. Rev.* **49**, (1936).
- KÖGL, E.: Über den photochemischen Abbau des Hämoglobins und die Reaktionsbeziehungen zum Chlorophyll. *Strahlenther.* **42**, 379 (1931).
- KÖHNE, E.: MORITZ-WILLKOMMS Bilderatlas des Pflanzenreiches. Monographie. Eßlingen: Schreiber.
- KOENIGSFELD, H.: Über die Beeinflussung des menschlichen Stoffwechsels. *Z. exper. Med.* **26**, 216 (1922).
- KORTSCHAGIN, M. W.: Der Pigmentumsatz im lebenden Organismus. I. Mitt. Die Veränderung des Chlorophylls unter dem Einfluß des Magensaftes. *Biochem. Z.* **153**, 510 (1924).
- KUEN, F. M. u. K. PÜRINGER: Über die sensibilisierende Wirkung der Blattfarbstoffe: Chlorophyll, Carotin und Xanthophyll. *Biochem. Z.* **286**, 196 (1936).
- KUHN, R. u. LEDERER: Über α - und β -Carotin. *Hoppe-Seylers Z.* **200**, 246 (1931).
- LARSSON, K. E.: De l'action de la chlorophylle sur les effects mobilisateurs de l'adrenaline à l'égard du sucre. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 1124 (1935).
- LEMBERG, R.: Die Phycobiline der Rotalgen. Überführung in Mesobilirubin und Dehydromesobilirubin. *Liebigs Ann.* **505**, 151 (1933).
- LINDEN, Gräfin von: Morphologische und physiologisch-chemische Untersuchungen über die Pigmente der Lepidopteren. *Pflügers Arch.* **98**, 1 (1903).
- LIPP, J.: Der hohe diagnostische und differentialdiagnostische Wert des Urobilin- und Urobilinogen-Nachweises im Harn auf Grund der neueren Ergebnisse. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 401.
- LOEBISCH, W. F. u. M. FISCHLER: Über einen neuen Farbstoff in der Rindergalle. *Sitzgsber. ksl. Akad. Naturwiss., Math.-naturwiss. Kl.* **112**, Abt. II, b, 159 (1903).
- LORENZINI: Ricerche sperimentale sulla chlorofila. *Rinasc. med.* **6**, 506 (1929).
- LUBIMENKO: Les pigments des plants et leur transformation dans les tissus vivants de la plante. *Rev. gén. Bot.* **40**, 88 (1928).
- MARCHELEWSKI, L.: Über den Ursprung des Cholehämamins (Bilipurpurins). *Hoppe-Seylers Z.* **45**, 466 (1905).
 — u. W. URBANCZYK: Über die Umwandlung des Chlorophylls im tierischen Organismus. *Biochem. Z.* **263**, 166 (1933).
- MASON, V. R., C. CORNVILLE and E. ZISKIND: The porphyrins in human disease. *Medicine* **12**, 355 (1933).
- MIRIMANOFF, A.: Vitamine C et Chlorophylle. *C. r. Acad. Sci. Paris* **206**, 766 (1938).
- MIYADERA, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Chlorophylls auf die Herzstätigkeit. *Berl. klin. Wschr.* **1921 II**.
- MONTEVERDE, N. A. u. LUBIMENKO: Chlorophyllbildung in Pflanzen. *Bull. Acad. Sci. St. Pétersbourg* **4/5**, 73 (1911); **6/6**, 609 (1912); **6/7**, 1007 (1913).
- MONTEVERDI, N. A.: Über das Protochlorophyll. *Acta Horti Petropolitani* **13**, 201 (1893).
- NENCKI u. L. MARCHELEWSKI: Zur Chemie des Chlorophylls. Abbau des Phyllozyanins zum Hämopyrrol. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 1687 (1901).
 — u. ZALESKI: Reduktionsprodukte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Konstitution des Hämins und seiner Derivate. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 997 (1901).
- NOACK, K.: (1) Der Zustand des Chlorophylls in der lebenden Pflanze. *Biochem. Z.* **183**, 135 (1927).

- NOACK, K.: (2) Modellversuch zur Frage der Eisenbeteiligung an der Kohlensäureassimilation der grünen Pflanzen. *Biochem. Z.* **183**, 153 (1927).
- ODDO, B. u. G. POLLACCI: Influenza del nucleo pirrolico nella formazione della chlorofilla. *Gazz. chim. ital.* **50 I**, 54 (1930).
- OSAMU, KAWASE and XATAYASU TOKUMITSU: Studien über die fluoreszierenden Substanzen in der Geschwulstlehre. *Gam. Jap. J. Canc. Res. (Kioto)* **31**, 263 (1937).
- PARSONS, L. G.: Nutrition and Nutritional diseases. *Lancet* **1936**, 65, 123, sowie briefl. Mitt.
- PATEK, A. J. jr.: Chlorophyll and regeneration of the blood. *Arch. int. Med.* **57**, 73 (1936).
- and G. H. MINOT: Bile pigments and hemoglobin regeneration. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 206.
- QUIN, J., C. RIMINGTON and S. ROETS: Studies on the Photosensitisation of Animals in South Africa. VIII. The biological formation of Phylloerythrin in the digestive tract of various domesticated Animals. *Onderstepoort J. vet. Sci. a. Animal Ind.* **4**, 463 (1935).
- RABBENO, A.: (1) Sull'azione farmacologica del pirrolo e dei pirrolalchilchetoni. III. Ricerche sul sistema nervoso isolato. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **36**, 172 (1929/30).
- (2) Sull'azione farmacologica del pirrolo e dei pirrolalchilchetoni. N. IV. Azione antitermica ed antipiretica nel coniglio. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **36**, 387 (1929/30).
- RAFFY, A. et R. G. BUSNEL: Dérivés de la chlorophylle dans les excréments du *Leptinotarsa decemlineata* Say. *C. r. Soc. Biol. Paris* **126**, 682 (1937).
- RANDOIN, L., GIROUD et RAKOTO RATSIMAMANGA: Un tissu chlorophyllien est il réellement beaucoup plus riche en acide ascorbique que le même tissu dépourvu de Chlorophylle? *C. r. Soc. Biol. Paris* **126**, 1068 (1937).
- REITLINGER, K. u. KLEE: Zur biologischen Wirkung der Porphyrine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **127**, 277 (1928).
- RENTZ: (1) Action de la chlorophylle sur la pression sanguine et les vaisseaux sanguins. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 812 (1928).
- (2) Action de la chlorophylle sur les Thrombocytes et les leucocytes sanguins du lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 814 (1928).
- (3) Zur Pharmakodynamik des Chlorophylls. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **56**, 36 (1929).
- REZEK, P.: Über Pyrtrolepilepsie. *Z. exper. Med.* **101**, 358 (1937).
- ROTHEMUND, P.: (1) Occurrence of decomposition products of Chlorophyll. III. Isolation of Pyrtroporphyrin from beef bile. *J. amer. chem. Soc.* **57**, 2179 (1935).
- (2) A new Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin. *J. amer. chem. Soc.* **58**, 625 (1936).
- and O. L. INMAN: Occurrence of decomposition products of Chlorophyll I. Decomposition of Chlorophyll in the digestive system of the cow. *J. amer. chem. Soc.* **54**, 4702 (1932).
- R. R. McNARY and O. L. INMAN: Occurrence of decomposition products of Chlorophyll. II. Decomposition products of Chlorophyll in the stomach wall of Herbivorous Animals. *J. amer. chem. Soc.* **56**, 2400 (1934).
- ROUAULT et BANDE: Traitement des adénites tuberculeuses par l'injection intralympatique de chlorophylle. *Soc. nat. de Chir., Séance 8. Mai 1935*.
- RUDOLPH, H.: Über die Einwirkung des farbigen Lichtes auf die Entstehung der Chloroplastenfarbstoffe. *Planta (Berl.)* **21**, 104 (1934).
- SACCARDI, P.: Pirole e melanuria. *Gaz. chim. ital.* **50**, 1 (1930).
- SACHS, I.: Über das Vorhandensein eines farblosen Chlorophyll-Chromogens in Pflanzenteilen, welche fähig sind, grün zu werden. *Lotos* **9**, 6 (1859).
- SCHNEIDER, E.: Über das Bakteriochlorophyll der Purpurbakterien. II. Mitt. Beiträge zur Physiologie der Farbstoffe der Purpurbakterien. *Hoppe-Seylers Z.* **226**, 221 (1934).
- SCHULZE, I.: Über die Einwirkung der Lichtstrahlen von 280 μ Wellenlänge auf Pflanzenzellen. *Beih. Bot. Zbl., Abt. 1*, **25**, 30 (1910).
- SCHUMM, O.: (1) Über Zytochrom, das bei seiner Spaltung entstehende Porphyratin und das zugehörige Porphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **152**, 147 (1925).
- (2) Über das Porphyratin aus Hefe. III. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **159**, 192 (1926).
- SCHWEITZER: Zur Therapie der Anämie und der sekundären (postmalariaischen und postoperativen) Kachexie. *Wien. med. Wschr.* **1935 I**, 727.
- SCOTT, J. M.: *Biochemic. J.* **17**, 157 (1927).

- SEHCHI, N.: Über die Ausscheidung von Porphyrinen durch den Urin nach Einnahme von extrahiertem und nicht extrahiertem Chlorophyll. *Schweiz. med. Wschr.* **1925 I**, 431.
- SHEARD, CHARLES: *Life giving light*. Monographie. Baltimore (U.S.A.): Williams & Wilkins Comp. 1933.
- A. OSTERBERG and W. GOECKERMANN: The spectrophotometric determination of hemato-porphyrin in urine. *J. Labor. a. clin. Med.* **15**, 162 (1929).
- SHIBATA, K. u. E. YAKUSHIJI: Der Reaktionsmechanismus der Photosynthese. *Naturwiss.* **21**, 267 (1933).
- SIEDEL, W. u. E. MEIER: Synthese des Urobilins. *Hoppe-Seylers Z.* **242**, 101 (1936).
- SMITH, I. H. C.: Plant pigments. *Annual Rev. Biochem.* **6**, 489 (1937).
- STERN, A. u. G. KLEBS: Calorimetrische Bestimmungen bei mehrkernigen Pryrolderivaten. *Liebigs Ann.* **505**, 295 (1933).
- STOKES, G. G.: *Proc. roy. Soc. Lond.* **13**, 144 (1864).
- STOKLASA, J.: Über den Einfluß der ultravioletten Strahlen auf die Vegetation. *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., Abt. 1*, **120**, 195 (1911).
- STOLL, A.: Über den chemischen Verlauf der Photosynthese. *Naturwiss.* **20**, 955 (1932).
- u. E. WIEDEMANN: (1) Über die Phasenprobe und die nächsten Abkömmlinge des Chlorophylls. *Naturwiss.* **20**, 628 (1932).
- (2) Überführung von Chlorophyll b in Chlorophyll a. *Naturwiss.* **20**, 889 (1932).
- THEILER, A.: Geeldikopp in sheep. 7th and 8th Rep. Director of Vet. Res., p. 1. 1918.
- TIMIRIAZEFF, C.: (1) La Protophylline dans les plantes étioilées. *C. r. Acad. Sci. Paris* **109**, 414 (1889).
- (2) La Protophylline naturelle et la Protophylline artificielle. *C. r. Acad. Sci. Paris* **120**, 467 (1895).
- TREIBS, A.: Chlorophyll- und Hämin-Derivate in organischen mineral. Substanzen. *Angew. Chem.* **49**, 682.
- u. HERRLEIN: Über Verdoporphyrin und den Abbau des Chlorophylls durch Alkali. *Liebigs Ann.* **506**, 1 (1933).
- TSWETT, M.: (1) Physikalisch-chemische Studien über das Chlorophyll. *Ber. dtsch. bot. Ges.* **24**, 316 (1906).
- (2) Adsorptionsanalyse und chromatographische Methode. *Ber. dtsch. bot. Ges.* **24**, 384 (1906).
- VANOTTI, A.: *Porphyrene und Porphyrinkrankheiten*. Monographie. Berlin: Julius Springer 1937.
- VERSARI, ATT.: Sull impiego del potere sensibilizzatore della chlorofilla nella terapia attinica dell'aloppecia areatica. *Riforma med.* **50**, 886 (1934).
- VIGLIANI, E. C. ed B. SONZINI: Studi sul metabolismo delle porfirine in condizioni normali nelle affezioni febbrili e nelle anemie. *Arch. Sci. med.* **65**, Fasc. 2 (1938).
- VILLE, G.: Recherches sur les relations qui existent entre la couleur des plantes et la richesse des terres en agents de fertilité. *C. r. Acad. Sci. Paris* **109**, 387 (1889).
- WAGER, H.: The action of light on chlorophyll. *Proc. roy. Soc. Lond.* **37**, 386 (1914).
- WICKWIRE, G. G. and W. E. BURGE: Further study on the stimulating effect of copper on chlorophyllformation. *Amer. J. Physiol.* **109**, 111.
- WIELER, A.: Beiträge zur Kenntnis des Laubfalles und der herbstlichen Vergilbung sommergrüner Holzgewächse. *Jb. Bot.* **84**, 764 (1937).
- WILLSTÄTTER, R.: Die Blattfarbstoffe. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. 1, Teil 11, S. 1.
- u. ASAHINA: *Liebigs Ann.* **373**, 227 (1910).
- u. W. MIEG: *Liebigs Ann.* **350**, 1 (1906).
- u. STOLL: Untersuchungen über Chlorophyll: Monographie. Berlin: Julius Springer 1913.
- WINTERSTEIN, A. u. K. SCHÖN: Fraktionierung und Reindarstellung organischer Substanzen nach dem Prinzip der chromatographischen Adsorptionsanalyse. II. Mitt. Gibt es ein Chlorophyll c? *Hoppe-Seylers Z.* **230**, 139 (1934).
- ZIH, A.: Einfluß des Chlorophyllgehaltes von Futter auf die Blutkörperchenbildung. *Pflügers Arch.* **225**, 728 (1930).
- ZIH, S.: Einfluß des Hämoglobin- und Chlorophyllgehaltes der Nahrung auf die Erythrozytenzahl. *Magy. orv. Arch.* **38**, 64, deutsch S. 116 (1937).

Die Entwicklung des Tierreiches auf der Erde — und im Rahmen der Vertebraten auch des Menschen — ist nur durch die Ausnutzung der in der Pflanzenwelt gespeicherten Sonnenenergien möglich geworden, die der tierische Organismus in der Form von Kohlehydraten, Fetten, Proteiden, Vitaminen u. a. zur Bildung seines Zellstaates sowie zur Funktion seiner letztlich entropischen Lebensvorgänge benötigt. Die Bildung von Stärke als spezifischem Speicherpolysaccharid der Pflanze, das vom tierischen Organismus fermentativ leicht zu Glucose abgebaut wird, geschieht bekanntlich mit und nur bei Gegenwart des Blattgrüns in den Chloroplasten. Im photosynthetischen Verfahren nehmen die Pflanzen aus der Luft Kohlendioxyd auf und bilden mit Wasser durch Reduktion der Kohlensäure Zucker, wobei für die Bildung je eines Grammes Hexose 674000 Calorien benötigt werden (EMDÉ). Diese große Energiemenge bezieht die Pflanze gewöhnlich aus der Sonnenstrahlung. Da aber photosynthetische Zuckerbildung lediglich von der chlorophyllhaltigen Pflanze vollzogen werden kann, war die Entwicklung tierischen Lebens nur dort möglich, wo grüne Pflanzenwelt vorhanden war. Es bedeutet, daß die Chlorophyllpigmente, welche allerdings nur in der Bindung an Chloroplasten zur Photosynthese befähigt sind, auch mit dem Auftreten und der Erhaltung der menschlichen Existenz recht eng verknüpft sein müssen. Jedoch darf hieraus nicht der Schluß gezogen werden, daß Chlorophyll als Porphinderivat in der Entwicklungsgeschichte dieser Pigmente älter sei als die in der Tierwelt vorkommenden Porphyrine und ihre Eisenverbindungen (Hämine), welche letzteren als Fermente der cellulären Oxydation Energieverwertung ermöglichen.

Im Gegenteil kann als bewiesen gelten, daß auch im Pflanzenreich die Verbreitung der Porphyrine und Hämine eine schlechthin universelle ist. Offenbar ist für die Oxydationsvorgänge in der Pflanze der Häminkomplex ebenfalls unentbehrlich und von erheblich vitalerer Bedeutung als die erworbene Eigenschaft, mit Hilfe des Blattgrüns Energien zu speichern. Aber auch freie Porphyrine sind in der Pflanzenwelt vielfach nachgewiesen (H. FISCHER und HILGER, H. FISCHER und SCHWERDTTEL). Es gelang Porphyrine in jungem Saatgetreide, Mais, Brennesseln, Kartoffeln, Runkelrüben, selbst in jungen Eichen-, Eschen- und Ahornblättern zu finden. Ebenso wurde aus Gras und Gerste (H. FISCHER und HILGER) Porphyrin in nicht geringer Menge erhalten. Am meisten untersucht und leicht mittels des Eisessig-Ätherverfahrens zugänglich ist das Porphyrin der Hefe. Zumeist handelt es sich bei den biologischen Porphyrinen um Porphyringemische, die gewöhnlich aus Protoporphyrin als dem primären und Koproporphyrin als dem Endprodukt der endogenen Porphyrinbildung bestehen, die übrigen beobachtbaren ätherlöslichen Porphyrine (Meso-Deuterotyp), scheinen weniger bedeutungsvoll. Ein Porphyringemisch stellt auch das Hefeporphyrin dar; es besteht zum größten Teil aus Koproporphyrin, und nur ein kleinerer Anteil wird von Nicht-Koproporphyrin (Protop.) gebildet. Die biologische Bedeutung dieser Porphyrine, vor allem solcher, die der I. Isomere angehören und somit gemäß der Lehre H. FISCHERS vom Dualismus der natürlichen Porphyrine im Gegensatz zu den Häm-Porphyrinen III. relativ unabhängig von der Häminbildung, aber auch von der Chlorophyllbildung nicht ableitbar, auftreten, ist bisher noch nicht geklärt (J. TH. BRUGSCH). Es ist allerdings auffällig, daß Porphyrinentstehung vor allem mit Zuständen erheblicher Zellaktivität etwa mit Zellwachstum oder der Häminbildung verbunden scheint. Hierbei käme

möglicherweise dem Porphyrin die Fähigkeit der Aktivierung derartiger Vorgänge zu, nur der Porphyrin III. Komplex wäre zudem mit dem Hämstoffwechsel in direkte Beziehung zu bringen.

Die bevorzugte Verknüpfung des Auftretens mit Wachstumsvorgängen läßt sich für den Häminkomplex im Pflanzenreich beobachten und ist hier als Ausdruck lebhafter Oxydationsvorgänge zu deuten. H. FISCHER fand Häm in Wurzel und Sproßhülse der Gerste; ebenso läßt sich Cytochrom in Hefe verhältnismäßig leicht nachweisen. Das aus Hefe gewinnbare Häm gehört wie alle biologischen Hämine dem Porphyrin III. Typ an, während das freie Koproporphyrin der Hefe als Kopro. I. krystallisiert wurde. Da nun die Atmungsfermente (WARBURGSches Atmungsferment, KEILINSches Cytochrom, Peroxydase, Katalase) für die Sauerstoffübertragung und Verwertung bei den oxydativen Atmungsvorgängen Eisen-Porphyrinverbindungen enthalten, andererseits solche Häm in porphyrine demselben Porphyrin III. Typ zugehören wie Chlorophyll, liegt es nahe, das dem Protohäm in des Blutes und der Gewebe entsprechende Protoporphyrin IX, welches dem Ätiop. Typ III. angehört, als das entwicklungs geschichtlich ältere Pigment anzusehen. Eine Ableitung der Chlorophylle von Protoporphyrin IX ist zudem nach unseren heutigen chemischen Kenntnissen durchaus vorstellbar. Dies kommt schon deutlich bei Betrachtung der Struktur bilder der Chlorophylle gegenüber dem Protohäm in oder Protoporphyrin zum Ausdruck. Ist doch der stabile Porphinkern des Hämins weit einfacher gebaut, als das den Chlorophyllen zugrunde liegende labile Phorbingerüst, dessen Ableitung aus dem Blutporphyrin typ uns gemäß den Darstellungen H. FISCHERS auch chemisch erklärbarer geworden ist. Scheint doch selbst die Entstehung des Chlorophylls in der Pflanze mit der Anwesenheit von Cytochrom eng verbunden zu sein; derart haben EULER und HELLSTRÖM bei Mutanten der Gerste mit dem Absinken der Chlorophyllbildung Abnahme der Intensität des Hämochromogenspektrums gleichlaufend gefunden. Ferner sei erwähnt, daß zur Chlorophyllbildung der Nährboden Eisen enthalten muß. Mit einer solchen Anschauung, daß die Entstehung des Chlorophylls vom Häm in-Porphyrin typ aus erfolgte, stimmt ferner die Tatsache gut überein, daß gerade die primitivsten Vertreter des Pflanzenreiches wie die Phytosarcodinae (Sarkodepflanzen) sowie die Mehrzahl der Bakterien kein Chlorophyll enthalten, wohl aber respiratorische Fermente und auch freie Porphyrine in vielen Bakterien nachgewiesen sind. Auch das in Purpurbakterien vorhandene Bakteriochlorophyll zeigt deutliche Abweichungen von den Blattchlorophyllen. Aber selbst wenn demnach die Entstehung des Chlorophyllpigmentes entwicklungs geschichtlich später anzusetzen wäre als die des Häm inkernes, bleibt doch die Abhängigkeit der gesamten Tierwelt direkt oder indirekt von der Arbeitsleistung der Chloroplasten bestehen. Infolgedessen ist für alle Tiergattungen, die ihre zum Leben notwendigen Nährstoffe direkt oder gar ausschließlich von der grünen Pflanze beziehen, das Antreffen der photodynamisch hochaktiven Chlorophyllpigmente in der Nahrung ein überaus häufiges. Hieraus folgert, daß vor allem Herbivoren chlorophyllgewöhnt sein müssen, um nicht etwa photodynamisch geschädigt zu werden. Ebenso zeigt der Mensch, dessen Nahrung als Omnivore ja ebenfalls nicht selten Blattgrün pigment enthält, sich Chlorophyllgenuß gegenüber praktisch anergisch. Zumindestens ist bisher aus dem Schrifttum keine sichere Beobachtung einer Sensibilisierung durch das Nahrungschlorophyll bekannt geworden. Anderer-

seits hat man die Verabreichung von Chlorophyllpräparaten teilweise auf Grund der Vorstellung, daß die im Chlorophyll gebundenen Pyrrole zur Häminbildung im Körper herangezogen werden könnten, vor allem zur Behandlung von Anämien weitgehend propagiert. Aber eigenartigerweise hat das Schicksal des Chlorophylls im menschlichen Organismus den Kliniker bisher nur sehr wenig zu interessieren vermocht, wenngleich gerade die Begleitstoffe des Chlorophylls, vor allem die Carotine in ihrer biologischen Bedeutung als Provitamin erkannt und auch klinisch eingehend gewürdigt wurden. Es soll daher in unseren Ausführungen, auch auf Grund eigener Arbeiten der Versuch gemacht werden, den Arzt und Kliniker in die Probleme des Schicksals der Chlorophyllverbindungen beim Menschen einzuführen und die Notwendigkeit klinischer Forschung auch für dieses Teilgebiet der natürlichen Farbstoffe darzulegen.

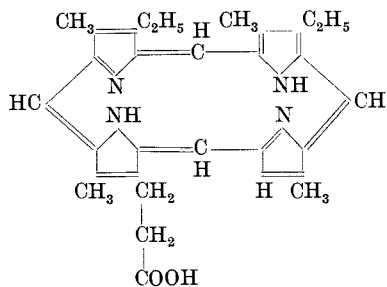
Pyrrole und Porphyrine aus Chlorophyll.

Die Aufklärung der chemischen Struktur der Chlorophylle und ihrer Abbauverbindungen ergab, daß ebenso wie Hämin auch Chlorophyll zu Pyrrolen aufgespalten werden kann. Nachdem NENCKI und ZALESKI 1901 durch Erhitzen von Hämin mit HI-Eisessig reduktiv ein Pyrrolgemisch erhalten hatten, gelang es NENCKI und MARCHLEWSKI aus einem Chlorophyllpräparat, dem Kupfersalz des Phyllocyanins, das etwa Phäophorbid entsprach, Pyrrolverbindungen darzustellen. Gemäß späteren Untersuchungen H. FISCHERS, WILLSTÄTTERS u. a. werden aus Chlorophyllverbindungen durch Reduktion die gleichen Spaltprodukte wie aus Hämin erhalten. Es sind dies¹: Hämopyrrol, Kryptopyrrol, Opsopyrrol und Phyllopyrrol, sowie die ihnen entsprechenden Pyrrolcarbonsäuren: Hämokrypto-Opso- und Phyllopyrrolcarbonsäure. Ebenso ergab oxydativer Abbau die gleichen Spaltprodukte wie der Totalabbau des Hämins. Methyl-Äthylmaleinimid wurde aus Mesorhodin, Rhodo- sowie Pytroporphyrin durch Oxydation gewonnen. Hämatinsäure ließ sich ebenfalls aus Mesorhodin wie aus Chlorophyllporphyrinen herstellen. Da es zwar schon HOPPE SEYLER als erstem gelungen war, Chlorophyllverbindungen (Chlorophyllan) durch Einwirken von Alkali bei hoher Temperatur in Porphyrin umzuwandeln, andererseits der Totalabbau vor allem der Chlorophyll-, „b“-Komponente in quantitativen Versuchen im Vergleich zum Abbau der Bluthämine zu sehr schlechten Pyrrolausbeuten führte, war hieraus zu vermuten, daß Chlorophylle eine kompliziertere Gestaltung besäßen als ein Porphyrin. Der Beweis jedoch, daß auch Chlorophyll sich zu dem gleichen Stammporphyrin wie dem aus Hämin abbauen läßt, gelang WILLSTÄTTER, indem er aus Chlorophyll Ätiophyllin ($MgC_{31}H_{34}N_4$) darstellte, wobei er Ätiophyllin als die Stammsubstanz der magnesiumhaltigen Phylline betrachtete. Aus Ätiophyllin ließ sich durch Einwirkung von Säure unter Abspaltung des Magnesiums das Ätioporphyrin ($C_{31}N_4H_{36}$) leicht erhalten. Damit war zwar bewiesen, daß Bluthämin und Chlorophyll sich in eine gemeinsame Grundsubstanz, das Ätioporphyrin III, überführen lassen, andererseits hat gerade die Untersuchung der Porphyrine des Chlorophyllabbaues eine große Zahl von Porphyrinen ergeben, die teilweise sehr erheblich von Häm-Porphyrinen sowie den in der Natur bekannten freien Porphyrinen verschieden

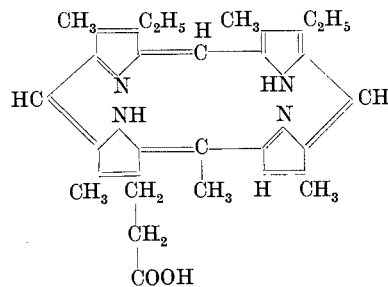
¹ Pyrrol- sowie Porphyrinformeln siehe J. TH. BRUGSCH: Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels. Erg. inn. Med. 51, 86 (1936).

waren. Die Einwirkung von Alkalien auf Phäophytin führt über Chlorin e und Rhodin g zu vier Porphyrinen: Den Dicarbonsäuren Rhodo- und Pseudo-Verdoporphyrin (Rhodoporphyrin = $C_{30}H_{32}N_4(COOH)_2$, Pseudo-Verdoporphyrin = $C_{30}H_{30}N_4(COOH)_2$ = Vinylrhodoporphyrin), sowie den Monocarbonsäuren Phylloporphyrin ($C_{31}H_{35}N_4COOH$) und Pyrroporphyrin ($C_{30}H_{33}N_4COOH$) (TREIBS und HERRLEIN). Ferner ist von größter biologischer Bedeutung das Phylloerythrin ($C_{32}H_{34}O_3N_4$); welches aus Galle und Kot der Wiederkäuer nach Blattgrünverzehr in großen Mengen gewonnen werden kann; aus Gallensteinen des Rindes ist es relativ leicht darstellbar (H. FISCHER und R. HESS, J. TH. BRUGSCH). Doch ist es auch nach H. FISCHER direkt durch Abbau aus Phäophorbid präparativ und synthetisch zugänglich geworden.

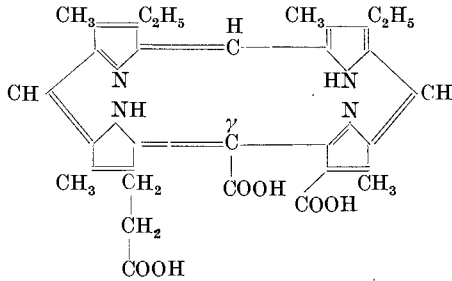
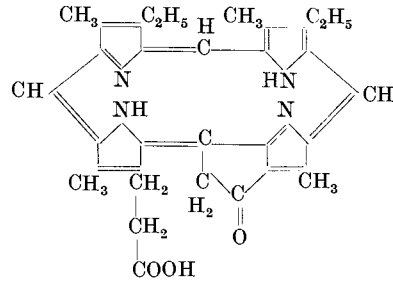
Alle Porphyrine des Chlorophyllabbaues (Formel 1—4) zeigen gegenüber den Chlorophyllen, Chlorinen und Phorbiden in ihrem chemisch-physikalischen Verhalten erhebliche Unterschiede. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal bietet das Verhalten der Absorptionsspektren in sauren und alkalischen Lösungen. Wenn Porphyrine in Lösungen vom sauren in ein alkalisches Milieu, oder in Äther aus HCl gelangen, erfolgt ein leicht erkennbarer Wechsel der Absorptionsbanden. Dagegen zeigen Phorbide und Chorine bei solchen Veränderungen des Lösungsmittels relativ geringfügige Bandenverschiebungen. Andererseits sind sich Porphyrine mit offenen Seitenketten, etwa Rhodoporphyrin und Rhodoporphyrin γ Carbonsäure (Formel 3) untereinander spektroskopisch recht ähnlich. Tritt jedoch eine zusätzliche Ringbildung der Seitenketten auf, analog wie sie im Phorbinring des Chlorophylls nachgewiesen wurde, zeigt sich eine Verschiebung der Absorption gegenüber den Porphyrinen mit offenen Seitenketten um mehrere $\mu\mu$. Derart bemerkt man beim Phylloerythrin (Formel 4) eine recht erhebliche Rotverschiebung der Absorptionsbanden gegenüber dem Absorptionstyp etwa des Koproporphyrins. Sie ist beim Phylloerythrin durch den Besitz des isocyclischen Ringes bedingt, welchen diese Verbindung als Ausdruck ihrer verhältnismäßig nahen Verwandtschaft zum Chlorophyll besitzt. Durch Reduktion mit HBr bei 180° geht Phylloerythrin in Desoxophylloerythrin über, das aber durch Reoxydierung leicht wieder die Phylloerythrinform annimmt. Die Porphyrine des Chlorophyllabbaues bilden im allgemeinen rot gefärbte Lösungen mit mehr oder minder ausgesprochener Fähigkeit zur Fluorescenz im U.V.-Licht. Teilweise sind sie in den üblichen Porphyrin-solventien schwer löslich. Nach WILLSTÄTTER sind Pyrro- und Phylloporphyrin (Formel 1 und 2) schlecht in Äther, aber leicht in Pyridin löslich, und ziemlich



1. Pyrroporphyrin.



2. Phylloporphyrin.

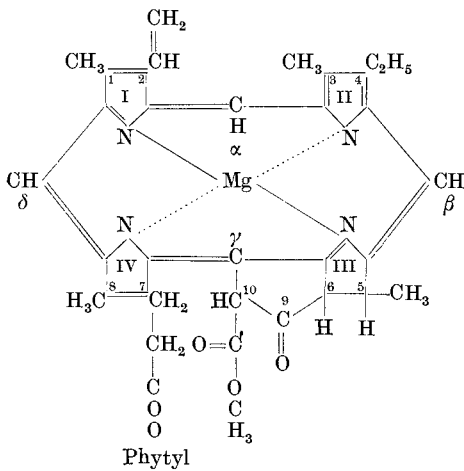
3. Rhodoporphyrin- γ -Carbonsäure¹.

4. Phylloerythrin.

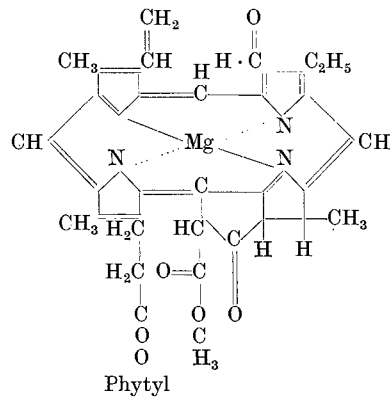
leicht in Chloroform; in Eisessig wird Phylloporphyrin leicht, Pyrroporphyrin schwerer gelöst. Rhodoporphyrin löst sich in alkoholischen Kalium sowie verdünnten wäßrigen Alkalien, aus Äther krystallisiert es in zwei verschiedenen Krystallformen. Phylloerythrin ist gut in Äther löslich. Über die kennzeichnenden HCl-Zahlen dieser Verbindungen orientiert die beigegefügte Tabelle 3. ROTHMUND, McNARY und INMAN haben Anwesenheit von Phylloerythrin, Rhodo-, Phyllo- und Pyrroporphyrin im Mageninhalt von Kühen unter normalen Bedingungen beobachtet.

Chemie der Chlorophylle.

H. FISCHER hat auf Grund zahlreicher Untersuchungen beigegebene Formulierung (Formel 5 und 6) für Chlorophyll a und b aufgestellt. Der dem Chlorophyll zugrunde liegende Kern wird als *Phorbin* (Formel 7) bezeichnet. *Phorbin*



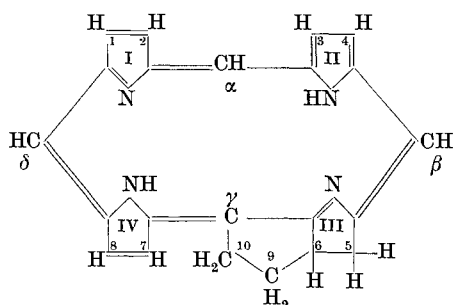
5. Chlorophyll a.



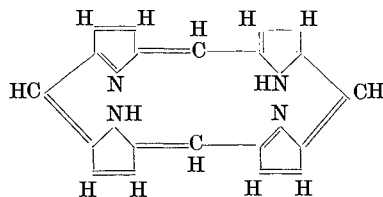
6. Chlorophyll b.

unterscheidet sich vom *Porphin* (Formel 8), welches in den Blutporphyrinen enthalten ist, einmal durch das Vorhandensein eines isocyclischen Ringes, Cyclopentanons, außerdem aber auch von jenen Chlorophyllporphyrinen, die einen solchen zusätzlichen Ringschluß der Seitenkette besitzen, wie etwa Phyllo-

¹ Rhodoporphyrin = R : γ Carbonsäure — γ CO₂.



7. Phorbin.



8. Porphin.

erythrin (Formel 4), grundsätzlich durch das Vorhandensein zweier H-Atome in 5- und 6-Stellung. Infolge dieser beiden H-Atome wird die für Porphyrine kennzeichnende Doppelbindung in 5—6-Stellung in eine einfache Bindung verwandelt, während gleichzeitig hierdurch alle Verbindungen, die diese beiden H-Atome besitzen, optisch erheblich aktiv werden. Infolgedessen zeigen Chlorophylle, sowie Phorbin- und Chlorinverbindungen im allgemeinen erhebliches Rotationsvermögen, während Chlorophyllporphyrine, etwa Phylloerythrin keinerlei Drehungsvermögen aufweisen. Chlorophyll a und b enthalten ferner eine Vinylgruppe in 2-Stellung. Das Vorhandensein dieser Gruppe wurde von H. FISCHER bewiesen. Es gelang ihm (mit LAUTSCH) Phäophorbid a zum entsprechenden Vinylporphyrin zu dehydrieren und die Vinylgruppe durch Diazoesigester in Cyclopropylcarbonsäurerest umzuwandeln. Als prinzipieller Unterschied des Chlorophylls gegenüber Protohämin, das zwei Vinylgruppen an Porphinring aufweist, ist das Vorhandensein komplex gebundenen Magnesiums im Phorbinring statt des Eisens im Porphyrin beim Hämin anzusehen. Im Chlorophyll lassen sich ferner zwei Alkoholgruppen nachweisen; beide, sowohl die Phytolgruppe wie die Methoxygruppe sind mit je einer COOH-Gruppe im Chlorophyll verestert. Ein weiterer Unterschied des Blattgrünpigmentes gegenüber dem Blutprotohämin liegt darin, daß Chlorophyll im Blatt in zwei Modifikationen auftritt, Chlorophyll a und Chlorophyll b, welche erstmalig anscheinend schon von STOKES 1864 als verschieden beobachtet und beschrieben wurden. Nach H. FISCHER mit BREITNER besitzt Chlorophyll b ein Sauerstoffatom mehr als die a-Komponente, wobei die Methylgruppe des Chlorophylls a in 3-Stellung durch eine Formylgruppe ersetzt zu denken ist. Es sei erwähnt, daß biologische Formylbildung an der Seitenkette des Tetrapyrrolringes auch beim Spirographishämin von H. FISCHER und SEEMANN nachgewiesen wurde. Ein weiteres biologisch vorkommendes Chlorophyll, das Bakteriochlorophyll, läßt sich in Schwefelbakterien (*Thiocystis*) beobachten. Das aus Purpurbakterien gewonnene Bakteriochlorophyll enthält anscheinend zwei H-Atome mehr als Chlorophyll a, dessen Vinylgruppe nach FISCHER und LAMBRECHT außerdem durch CO-CH₃ ersetzt ist. Schwefelbakterien, welche Bakteriochlorophyll enthalten, wachsen auf anorganischen Nährböden und vermögen mit Hilfe des Bakteriochlorophylls CO₂ zu assimilieren. Bei Bakteriochlorophyll enthaltenden Purpurbakterien wurde von FRENCH der Wellenlängenbereich von 590—900 $\mu\mu$ als Wirkungsmaximum der Bestrahlung für CO₂-Assimilierung gefunden. Dieser Bereich entspricht aber dem Absorptionsmaximum des Chlorophylls, so daß

Wirkung spezifisch auf das Chlorophyllmolekül eingestellt und derart auch imstande, Bakteriochlorophyll zu verestern.

Ferner sei die Neigung der Chlorophylle erwähnt, sich, besonders in alkoholischen Lösungen, zu verändern (Allomerisation WILLSTÄTTERS). Der chemische Abbau solcher Art veränderter Präparate ergibt dann nicht mehr die normalen Spaltprodukte, sondern schwächer basische. Chlorophyll ist ein bläulich dunkles Pulver. Es löst sich leicht in Aceton, absolutem Alkohol und Äther, aber nicht in reinem Petroläther. Seine Lösungen sind von grüner Farbe und werden durch U.V.-Licht zu intensiver dunkelcarminroter Fluoreszenz erregt; sie besitzen kennzeichnende Absorptions- (s. Tabelle 2) und Fluoreszenzspektren (s. S. 637). Im Pflanzengrün findet sich Chlorophyll als Gemisch der a- und b-Komponente. Ein Kilogramm frischer sommergrüner Blätter enthält insgesamt etwa $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ g Chlorophyll. Die a-Komponente überwiegt gewöhnlich bei weitem die b-Verbindung. Das Verhältnis der beiden zueinander ist meist um 3 Teile Chlorophyll a zu 1 Teil Chlorophyll b. Durch Trocknen entsteht erheblicher Chlorophyllverlust.

Die im Handel erhältlichen Chlorophyllpräparate sind gewöhnlich nach dem Verfahren WILLSTÄTTERS hergestellt. Hierbei wird das Blattgrün durch Ausziehen des chlorophyllhaltigen Materiales mit 80—85% Aceton erhalten und nachfolgend von den mitextrahierten gelben Pigmenten befreit. Zu diesem Zweck wird der Acetonextrakt in Petroläther übergeführt und das Rohchlorophyll in Petroläther mit Wasser, Aceton und erneut mit Wasser gereinigt. Schließlich wird durch Ausschütteln mit Methylalkohol Xanthophyll entfernt, während die Chlorophylle im Petroläther durch den Methylalkohol in Lösung gehalten werden. Durch Auswaschen des Methylalkohols aus dem Petroläther wird Chlorophyll petrolätherunlöslich und ausgefällt, während die Carotine in Lösung bleiben. Durch Umfällen aus Äther mit Petroläther wird das Rohchlorophyll gereinigt.

Auftrennung des Chlorophyllgemisches in a- und b-Komponenten. Die Auftrennung des Chlorophylls in die beiden Einzelkomponenten ist durch die Beobachtung WILLSTÄTTERS ermöglicht, daß sich die beiden Komponenten zwischen Methylalkohol und Petroläther verschieden verteilen, wobei mengenmäßig Chlorophyll a in der petrolätherischen, Chlorophyll b in der methylalkoholischen Schicht überwiegt. Auch mittels chromatographischen Adsorptionsverfahrens kann eine solche Auftrennung vorgenommen werden. Derart hat erstmalig TSWETT gelöstes Rohchlorophyll durch eine Säule von Calciumcarbonat oder Zucker entwickelt.

Chlorophyll a ist ein blauschwarzes Pulver, in Alkohol mit blaugrüner Farbe und tieferer Fluoreszenz löslich. *Chlorophyll b* besitzt etwas geringere Löslichkeit als die a-Komponente, vor allem in Petroläther: Seine Lösungen sind leuchtend grün, die Fluoreszenzfarbe bräunlichrot. Beimengung von b-Anteil in einer Chlorophyll-a-Lösung verschiebt die Lösungsfarbe gegen grün. Verunreinigungen von Chlorophylllösungen mit Phäophytin verursachen einen schmutzig grünen Farbton. Erwähnt sei ferner, daß Chlorophylle leicht kolloidale Lösungen bilden können. So entsteht eine kolloide Lösung bei Zusatz des mehrfachen Volumens Wasser zu Chlorophyll in Alkali oder Aceton. Kennzeichnenderweise besitzen derartig kolloidale Lösungen keine Rotfluoreszenz, sondern blaugüne Opaleszenz. Übrigens findet schon beim Stehen von Chloro-

phyll in Lösung etwa in unverschlossenen Reagensgläsern derart ein erheblicher Fluoreszenzverlust statt.

WILLSTÄTTER hat zur *Prüfung auf Reinheit von Chlorophyllpräparaten* eine Reihe von Prüfungsvorschriften wie Untersuchung des Magnesiumgehaltes, der 4,5% reinen Magnesiumoxydes vom Aschengehalt betragen, des Phytolgehaltes, der $\frac{1}{3}$ des Gesamtmoleküles ausmachen soll, Untersuchung der Spaltprodukte (Chlorin e und Rhodin g) u. a. angegeben. Sehr häufig wird zur Beurteilung von Chlorophyllpräparaten die Phasenprobe WILLSTÄTTERS herangezogen. Sie besteht im Schütteln ätherischer Chlorophylllösung mit konz. methylalkoholischer Kalilauge. Hierbei muß vorübergehender Farbumschlag in Braun und schließlich als Zeichen der Salzbildung schneller Übergang in Grün erfolgen. H. FISCHER und RIEDMAIER sehen die Ausführung der Phasenprobe als bequemes Mittel zur schnellen Orientierung an, auf deren Verlauf jedoch phasennegative Beimengungen wie etwa Pyrophäophorbid, Chlorinester oder Allomerisationsprodukte keinen genügenden oder gar keinen Einfluß haben. Bei der Phasenprobe gibt die a-Komponente eine mehr gelbe, die b-Komponente eine mehr rote Färbung (STOLL und WIEDEMANN). Durch Strahlenwirkung werden (GAFFRON) Chlorophyllösungen unter Sauerstoffaufnahme oxydiert. Hinzufügen eines O_2 -Acceptors scheint die Chlorophyllzerstörung zu verhindern. Die Widerstandsfähigkeit gegen Lichtwirkung wird durch Zusatz kolloidaler Substanz, wie Gelatine oder Gummi, verstärkt. Bei der Photooxydation des Chlorophylls in vitro kommt es zum Blässerwerden der Farbe mit Abschwächung der Absorptionsstreifen. Über die beim Abbau des Chlorophylls bis zur CO_2 entstehenden Zwischenprodukte ist wenig bekannt (s. S. 639). WAGER beobachtete Auftreten von Aldehyd in vitro. Nach SCHULZE, STOKLASA u. a. scheint jedoch der Ultraviolettbereich des Spektrums für die Oxydation des Chlorophylls durch Licht weder im Blatt noch auch in Lösung sehr bedeutungsvoll.

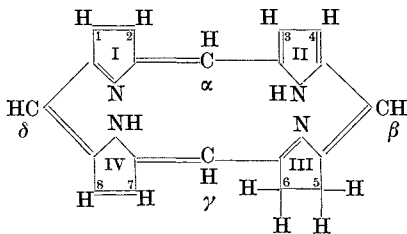
Verbindungen des chemischen Chlorophyllabbaues: Phorbide, Chlorine, Rhodine und Purpurine.

Die Phorbide, welche sich vom Chlorophyll durch das Fehlen des Magnesiums unterscheiden, zeigen im Vergleich mit Chlorophyll sowie die Verbindungen der „a“-Reihe mit den Chlorinen, die der „b“-Reihe mit den Rhodinen und untereinander verhältnismäßig nicht sehr erhebliche spektroskopische Verschiedenheiten. Dies, obwohl die Phorbide den zusätzlichen isocyclischen Ring des Phorbintypus, die Chlorine aber schon die offenen Seitenketten des Chlorintypus aufweisen. Nach H. FISCHER wird die chemische Bezeichnung der Gruppen am Phorbin- und Chloringerüst analog der am Porphinsystem üblichen vorgenommen. Phorbinverbindungen, welche den Äthylrest in 2-Stellung tragen, werden noch besonders durch die Vorsilbe „Meso“ als Äthylverbindungen gekennzeichnet, entsprechend der Mesoporphyrinbenennung für das in den Vinylgruppen reduzierte Protoporphyrin. Auch Phäophytin gehört zu den Phorbiden, da es ja magnesiumfrei ist, wenngleich es als „Phytin“-Phäophorbid die Phytolgruppe enthält. Sowohl Phäophytin a wie b besitzen die Vinylgruppe in 2-Stellung. Phäophytine sind die schwächstbasischen Verbindungen des Chlorophyllabbaues. Dies bedeutet, daß sie im Vergleich mit den andern Phorbiden die stärkste HCl-Konzentration erfordern, um aus Äther entfernt zu werden.

Mit Abspaltung der Estergruppen aus dem Phäophytin steigt die Basizität der Phorbide an, so daß Phäophorbid und Pyrophäophorbid weit geringere HCl-Konzentrationen zur Entfernung aus Äther erfordern als Phäophytin.

Die nach Aufspaltung des isocyclischen Ringes entstehende Grundform der Chlorine (Formel 10) ist nach H. FISCHER nicht nur in den Chlorinen enthalten, sondern ebenso in den Rhodinen und Purpurinen. Die besonderen spektroskopischen Eigenschaften der letzteren wären demnach lediglich durch die negative Substitution bedingt. Alle Chlorinabkömmlinge sind optisch aktiv. Reduktion der Vinylgruppe wird auch hier durch die Vorsilbe „Meso“ gekennzeichnet. Für die von Chlorophyllverbindungen erhaltenen Porphyrine wird die Vorsilbe „Meso“ nicht von H. FISCHER gebraucht, da derart fast alle bisher

bekannten Porphyrine die Vorsilbe „Meso“ erhalten müßten. Aus Zweckmäßigkeitsgründen werden daher die Vinylporphyrine durch die Vorsilbe „Vinyl“ als solche festgelegt.

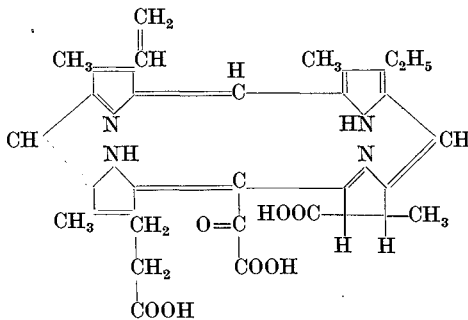


10. Chlorin

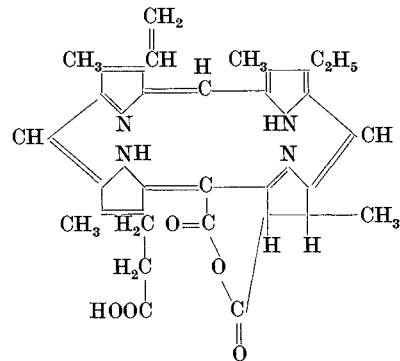
Chlorine entstehen durch Einwirkung von Alkalien auf Chlorophyll a und seine Phorbide; Rhodine in gleicher Weise als Spaltprodukte der b-Reihe. Das wichtigste Chlorin, Chlorin e_6 , läßt sich chemisch aus reinem Phäophorbid a durch Methanolyse

in ausgezeichneter Ausbeute erhalten (H. FISCHER und RIEDMAIER), wobei unter Einwirkung von Diazo-Methan-Methylalkohol Chlorintrimethylester entsteht. Analog haben H. FISCHER, HENDSCHEL und NÜSSLER den entsprechenden Rhodin g-Ester aus Phäophorbid b mit 70% Ausbeute dargestellt.

Purpurine sind erstmalig von CONANT und MOYER beim Abbau von Phorbid mit propylalkoholischem Kali erhalten worden. Aus Methylphäophorbid a



11. Phäopurpurin 7.



12. Phäopurpurin 18.

entsteht derart Purpurin-7-Trimethylester (Formel 11). Von den Purpurinen ist Phäopurpurin 18 (Formel 12) biologisch von besonderer Wichtigkeit, wurde es doch von ROTHEMUND aus dem Kuhmagen krystallisiert erhalten. Dieses Phäopurpurin 18 = $C_{36}H_{42}N_4O_6$ ist nach FISCHER, GOTTSCHALDT und KLEBS mit jenem Purpurin identisch, das von FISCHER und HENDSCHEL neben Phyllobom-

bycin im Kot von Seidenraupen aufgefunden und Phylloporpurin benannt wurde. Durch Hydrolyse erfolgt Übergang des Purpurin 18 in das ihm isomere Chlorin p_6 . Der weitere chemische Abbau des Chlorin p_6 führt zu Rhodoporphyrin, der des Triesters mit HI zu Rhodoporphyrin γ Carbonsäure (Formel 3). Entsprechend dem Verhalten der „a“-Reihe sind auch die Purpurine der „b“-Reihe auf chemischem Wege dargestellt worden (FISCHER und BAUER). Aus dem „b“-Purpurin 18 wurde das isomere „b“-Chlorin p_6 erhalten, wobei die „b“-Verbindungen als Abkömmlinge des Chlorophylls b die kennzeichnende Formylgruppe in 3-Stellung enthalten. Purpurine sind spektroskopisch von den Chlorinen abweichend, sie entstehen chemisch unter sehr milden Bedingungen, nämlich unter Einwirkung von verdünnten Alkalien bei Gegenwart von Sauerstoff auf Chlorophyllverbindungen.

Die Gewinnung, Erkennung und Kennzeichnung von Verbindungen des Chlorophyllabbaues.

Der Erforschung von Chlorophyllverbindungen stehen besondere Schwierigkeiten entgegen, ohne deren Kenntnis selbst ein Verstehen der darzustellenden Ergebnisse des allgemein-biologischen und menschlichen Chlorophyllabbaues kaum ausreichend möglich ist. Diese Schwierigkeiten sind bisher vor allem methodischer Art. Sie liegen insbesondere darin, daß Chlorophylle und Chlorophyllverbindungen vom Phorbin- oder Chlorintyp schon an sich leicht veränderliche Körper darstellen. Es kommt hinzu, daß bisher schon eine sehr große Zahl von solchen Chlorophyllverbindungen bekannt ist, die einander sehr nahe verwandt sind, so daß sie sich kaum voneinander trennen und unterscheiden lassen. Ein recht erheblicher Teil von ihnen ist zudem einander isomer, weist demnach bei der chemischen Gesamtanalyse die gleiche Summenformel auf. Auftrennung und Bestimmung von Einzelverbindungen kann ferner dadurch große Schwierigkeiten bieten, daß selbst bei Vorliegen krystallisierter Verbindungen der Vergleich mit synthetischen Präparaten und Prüfung auf Herabsetzung des Schmelzpunktes nicht immer die sichere Gewähr reiner Einzelverbindungen geboten hat, da die Bildung von Mischkristallen eine besondere Erschwerung der Chlorophyllchemie darstellt. Bei Vorliegen genügender Mengen der isolierten Verbindung bietet sich die weitere Möglichkeit, den erhaltenen Körper calorimetrisch zu bestimmen, oder chemisch abzubauen und aufzuspalten. Aus den Bruchstücken und Abbauprodukten werden dann gewisse Rückschlüsse auf den Ursprungskörper möglich. Beschränktes Wertes, vor allem in Gemischen sind leider die spektroskopischen Untersuchungsergebnisse, da relativ große Veränderungen am Chlorophyllmolekül mit nur geringfügig scheinenden Verschiebungen des absorptionsspektroskopischen Bildes einhergehen brauchen.

WILLSTÄTTER hat für die schnelle Erfassung und Bestimmung der Gruppenzugehörigkeit von Chlorophyllabkömmlingen ein Verfahren angegeben, das solche Verbindungen ähnlich wie Porphyrine entsprechend ihrer Basizität mit ansteigenden HCl-Konzentrationen ausschüttelt. Er stellte zu diesem Zweck gemäß der Definition der HCl-Zahl eines solchen Körpers diejenige HCl-Konzentration fest, welche bei gleichem Volumen Äther zu Salzsäure jedesmal etwa $\frac{2}{3}$ der im Äther gelösten Substanzmenge herausholt. Es läßt sich bei Verwendung

geeigneter, ansteigender HCl-Konzentrationen durch das allmähliche Entfernen der entsprechenden Verbindungen aus Äther eine Übersicht über die im Äther gelösten Chlorophyllabbaukörper gemäß ihrer HCl-Zahl und damit gemäß ihrer Basizität gewinnen, die wiederum ein Ausdruck der chemischen Konstitution ist. Hierbei ist selbstverständlich zu bedenken, daß jede verwendete HCl-Konzentration, welche über der HCl-Zahl einer im Äther gelösten Verbindung liegt, diese Verbindung — vor allem bei wiederholter Extraktion — vollständig ausschütteln wird, daß aber daneben auch Verbindungen, deren HCl-Zahlen höher als die gewählte HCl-Konzentration sind, durch jede Extraktion zu einem stets gleichbleibenden Bruchteil der jeweils im Äther vorliegenden Menge, entsprechend ihrer HCl-Zahl, mitentfernt werden. Wird dieses HCl-Verfahren auf Chlorophyll selbst angewandt, so kann theoretisch Chlorophyll durch HCl nicht dem Äther entzogen werden, da es weder Base noch Säure ist (WILLSTÄTTER); praktisch jedoch zersetzt schon eine 6% HCl-Konzentration in ätherischer Lösung reines Chlorophyll a allmählich, 20% HCl augenblicklich. Chlorophyll b ist etwas widerstandsfähiger. Länger dauernde Einwirkung von HCl hoher Konzentration führt zur Abspaltung des Magnesiums aus dem Chlorophyll, somit zum Entstehen von Phäophytin und weiterhin durch Verlust der Phytolgruppe zu Phäophorbid. Aufbewahren in konzentrierterer HCl-Lösung kann Pyrophäophorbidbildung hervorrufen.

Gemäß ihrer Basizität geordnet sind die Phäophytine a und b die schwächsten basischen Chlorophyllabbauverbindungen. Etwas stärker basisch sind die Phorbide, aber immer noch schwächer als die Chlorine. Es bietet sich demnach bei Verwenden ansteigender HCl-Konzentrationen die Möglichkeit, die Basizität der im Äther vorliegenden Verbindungen durch Bestimmung der zur Extraktion notwendigen HCl-Konzentration festzulegen und somit die Gruppenzugehörigkeit der extrahierten Körper gemäß ihrer HCl-Zahl zu erkennen, wobei man sich allerdings bei Verwendung konzentrierterer HCl-Lösungen über die Möglichkeit stärkerer Veränderungen der extrahierten Substanzen im klaren sein muß. Eine Zusammenstellung der HCl-Zahlen welche für jede Einzelverbindung kennzeichnend ist, findet sich auf beigegebener Tabelle 3. Sie zeigt auch, daß, je niedriger die HCl-Zahl einer Verbindung ist, desto stärker — wenigstens im allgemeinen — die Veränderung des ursprünglichen Chlorophyllmoleküls angenommen werden kann. Hierbei liegen die HCl-Zahlen der Verbindungen der „b“-Reihe etwas höher als die entsprechenden der „a“-Reihe. Lassen sich daher Chlorophyllverbindungen aus Äther mit sehr niedrigen HCl-Konzentrationen extrahieren und nach erneutem Rückführen unter Neutralisation in Äther schließlich mit der gleichen niederen HCl-Konzentration wiedergewinnen, kann hieraus schon ein gewisser Schluß nicht nur auf die Gruppenzugehörigkeit der Verbindung, sondern sogar unter Umständen bei Vorliegen biologischen Materials auf die Abbaustufe gezogen werden.

Für Auftrennung von Chlorophyllverbindungen in Gemischen haben wir unsererseits aus praktischen Gründen die Ausschüttelungen je 3fach mit jeder gewünschten HCl-Konzentration und bei einem Volumen von Äther zu HCl wie 3 : 1 vorgenommen. Auftrennungen von Chlorophyllverbindungen in Gemischen mittelst chromatographischer Methodik (WINTERSTEIN und SCHÖN) kämen wohl ebenfalls in Frage, doch besitzen wir hierin für den Chlorophyll-

abbau beim Menschen keine eigene Erfahrung. Die Reinigung und Isolierung bei Auftrennung von Chlorophyllverbindungen in Gemischen soll möglichst zu kristallisierten Produkten führen. Häufig erweist sich hierbei Ausfällung als Na- oder Ka-Salz als zweckmäßig. Die Krystallisation gelingt vor allem leicht in der Form der Methyl- oder Äthylester. Für Aufspaltung des isocyclischen Ringes im Chlorophyll und Veresterung der freien COOH-Gruppen hat sich Behandeln der Präparate mit Diazomethan in Methyl- oder Äthylalkohol als häufig sehr erfolbringend erwiesen. Die wichtigsten Schmelzpunkte haben wir in Tabelle (nach KIRSTÄHLER) beigefügt. Auf die zur Kennzeichnung der erhaltenen Verbindungen anwendbaren Abbaureaktionen kann hier nicht eingegangen werden.

Tabelle 1. Chlorophylle und Chlorophyllverbindungen (KIRSTÄHLER).

Chlorophyll a	$C_{55}H_{72}O_5N_4Mg^{1/2}H_2O$	Mol.-Gew. 901,9, F.P. 117—120°
Chlorophyll b	$C_{55}H_{70}O_5N_4Mg^{1/2}H_2O$	Mol.-Gew. 906, F.P. 120—130°
Phäophorbid a	$\left\{ \begin{array}{l} C_{35}H_{36}O_5N_4 \\ C_{35}H_{36}O_6N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 592,31 Mol.-Gew. 608,31
Phäophorbid b	$\left\{ \begin{array}{l} C_{35}H_{34}O_7N_4 \\ C_{35}H_{38}O_7N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 622,3 Mol.-Gew. 626,3
Phäophytin a	$\left\{ \begin{array}{l} C_{55}H_{74}O_6N_4 \\ C_{56}H_{76}O_6N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 886,6, F.P. 178—180° Mol.-Gew. 900,6
Phäophytin b	$\left\{ \begin{array}{l} C_{55}H_{72}O_6N_4 \\ C_{56}H_{76}O_6N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 884,6, F.P. 190° Mol.-Gew. 900,6 (F.P. 170°, Sintern)
Chlorin e	$C_{35}H_{40}O_7N_4$	Mol.-Gew. 628,34
Chlorin-e-Trimethylester	$\left\{ \begin{array}{l} C_{38}H_{44}O_7N_4 \\ C_{37}H_{42}O_6N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 672,4 Mol.-Gew. 638,36, F.P. 215°
Rhodin g	$\left\{ \begin{array}{l} C_{35}H_{36}O_8N_4 \\ C_{35}H_{37}O_8N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 640,3 Mol.-Gew. 642,3
Rhodin-g-Methylester	$\left\{ \begin{array}{l} C_{38}H_{42}O_7N_4 \\ C_{37}H_{40}O_7N_4 \end{array} \right.$	Mol.-Gew. 666,36, F.P. 251° Mol.-Gew. 652,34
Phylloerythrin	$C_{32}H_{34}O_3N_4$	Mol.-Gew. 522,3
Phylloerythrin-Methylester	$C_{33}H_{36}O_3N_4$	Mol.-Gew. 536,3, F.P. 263—266°
Pyrroporphyrin	$C_{30}H_{33}N_4COOH$	Mol.-Gew. 494,3
Phylloporphyrin	$C_{31}H_{35}N_4COOH$	Mol.-Gew. 508,31
Rhodoporphyrin	$C_{30}H_{32}N_4(COOH)_2$	Mol.-Gew. 538,3

Tabelle 2.

Absorptionsspektren von Chlorophyllen und Chlorophyllverbindungen in $\mu\mu$ (KIRSTÄHLER).

Chlorophyll a (Äther).

I. 678—643. II. 624—601. III. 586—565. IV. 539—524. V. 504—499. VI. 466—453.
VII. E. A. 446, beg. Reihenfolge der Intensität: VII, I, VI, II, III, IV, V.

Chlorophyll b (Äther).

Schatten um 685. I. 669—659. II. 645—630. III. 614—610. IV. 600—584. V. 572—560.
VI. 546—530. VII. 507—497. VIII. 487—480. E. A. R. d. I. VIII, II, IX, I, IV, VI, V, VII.

Phäophytin a (Äther).

I. $\frac{684,5-648}{666,5}$. II. $\frac{618-602}{610}$. III. $\frac{566-556}{561}$. IV. $\frac{539-528,5}{533,5}$. V. $\frac{514-491}{502}$. E. A. etwa 450.
R. d. I. I, IV, V, II, III.

Phäophytin b (Äther).

I. $\frac{677-643}{659,5}$. II. $\frac{609-593}{602}$. III. $\frac{566-553}{559,5}$. IV. $\frac{538-516}{525}$. E. A. 460. R. d. I. I, IV, II, III.

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Phäophorbid a (Äther).
 I. $\frac{686,2-648,7}{667,4}$ II. $\frac{619,7-603,5}{611,6}$ III. $\frac{568-556}{562,0}$ IV. $\frac{541,5-529,9}{535,7}$ V. $\frac{517-490,5}{503,6}$ E. A. 454,3.

Phäophorbid b (Äther).
 I. $\frac{669,6-644,5}{657,0}$ II. $\frac{610,8-594}{602,4}$ III. $\frac{570,2-562,9}{566,5}$ IV. $\frac{541,4-518,8}{530,1}$ E. A. 471,5.

Methylphäophorbid spektroskopisch wie Phäophorbid.

Chlorin e (Pyridinäther).
 I. $\frac{682-648,3}{665,8}$... etwa 630. II. $\frac{617-601}{610,3}$ III. $\frac{562-557}{559,5}$ IV. $\frac{536,5-527,5}{532,0}$ V. $\frac{512,5-487}{499,0}$
 E. A. 436. R. d. I. I, V, II, IV, III.

Chlorin e (in 4% HCl).
 I. $\frac{680-636}{658}$ II. $\frac{618-600}{609}$ III. $\frac{588-577}{583,5}$ IV. $\frac{537-521}{529}$ E. A. 446. R. d. I. I, IV, II, III.

Rhodin g (Pyridinäther).
 I. $\frac{667-640,5}{653,5}$ II. $\frac{607,5-592}{599,0}$ III. $\frac{573-550}{562,5}$ IV. $\frac{536,0-515,5}{525}$ E. A. etwa 457. R. d. I.
 I, IV, II, III.

Rhodin g (in 10% HCl).
 I. $\frac{660-628}{643}$... 612. II. $\frac{591-569}{579}$ III. $\frac{545-529}{537}$ E. A. 468. R. d. I. I, II, III.

Phylloerythrin (Pyridinäther).
 I. $\frac{639,6-634,3}{636,8}$ II. $\frac{599,4-578,9}{589,4}$ III. $\frac{567,3-554,6}{560,8}$ IV. $\frac{531,0-512,6}{521,8}$ E. A. 446,2.
 R. d. I. III, II, IV, I.

Pyrroporphyrin (Äther).
 I. $\frac{625-619,6}{622,5}$... 610,1. II. $\frac{598,5-594,6}{596,2}$ III. $\frac{582-573,1}{577,0}$ IV. $\frac{570-563,3}{567,6}$ V. $\frac{560,2-557,6}{559,2}$
 VI. $\frac{537,0}{526,2}$... $\frac{532,4-519,1}{526,2}$ VII. $\frac{507,2-480,8}{493,1}$ VIII. 468,5. E. A. 443. R. d. I. VII, VI,
 IV, I, III, II, V, VIII.

Pyrroporphyrin (3% HCl).
 I. $\frac{593,2-588,2}{590,2}$... 582,4 ... 582,4. II. etwa 568,5. III. $\frac{555,6-541,4}{548,5}$... 535,2. E. A. 423.
 R. d. I. III, I, II.

Rhodoporphyrin (Äther).
 I. $\frac{637-631,5}{634}$... 621,5. II. etwa 601,5. III. $\frac{592-571}{581}$... 564. IV. $\frac{551,5-532,5}{542}$ V. $\frac{518,0-487}{502,5}$
 VI. ci. 476. E. A. 440. R. d. I. IV, V, III, I, VI, II.

Rhodoporphyrin (in 5% HCl).
 I. $\frac{610,6-600}{605,3}$... 592. II. etwa 582. III. 571 ... $\frac{565,5-551}{558,5}$ E. A. 431. R. d. I. III, I, II.

Tabelle 3. Salzsäurezahlen von Chlorophyllverbindungen.

Phäophytin a	29	Chlorin e	3
Phäophytin b	35	Rhodin g	9
Phäophorbid a	15	Phylloerythrin	8,5
Phäophorbid b	19—20	Rhodoporphyrin	4
Methylphäophorbid a	16	Pyrroporphyrin	1—2
Methylphäophorbid b	21	Phylloporphyrin	0,35

Quantitative Verfahren zur Gewinnung und Berechnung von Chlorophyllverbindungen des menschlichen Chlorophyllabbaus (J. TH. BRUGSCH).

1. Gewinnung aus menschlichem Stuhl. 10 gr der gewogenen 24 Stunden-Gesamtmenge werden im kleinen Mörser mit 10 ccm Eisessig versetzt und gut verrieben. In der Folge wird etwa die 10fache Äthermenge hinzugefügt und gut durchmischt. Der Eisessig-Ätherauszug wird in einen ERLÉNMEYER-Kolben dekantiert und erneut Eisessig und Äther hinzugefügt, dekantiert und der Vorgang bis zur angenäherten Farblosigkeit des letzten Auszuges bei dauerndem Durchmischen wiederholt. Die vereinigten Eisessig-Ätherauszüge werden zusammen mit dem unextrahierten Stuhlrest in einer Schüttelmaschine 2 Stunden geschüttelt und dann durch ein gewöhnliches Faltenfilter in einen Scheidetrichter filtriert. Im Scheidetrichter wird der überschüssige Eisessig zusammen mit verschiedenen wasserlöslichen Pigmenten durch Aqua destillata ausgewaschen, bis blaues Lackmuspapier nicht mehr gerötet wird. Schon hierbei läßt sich im Äther, falls genügende Mengen von Chlorophyllpigmenten vorhanden, der kennzeichnende Rotstreifen der Chlorophyllverbindungen mit einem Taschenspektroskop leicht feststellen. Die im Äther neben den Chlorophyllverbindungen befindlichen, in 5% HCl löslichen Porphyrine werden durch wiederholtes Ausschütteln mit 5% HCl entfernt. Ist viel Protoporphyrin im Äther vorhanden, bedarf es nicht selten noch anschließender Ausschüttelungen mit 10% HCl, um alles restliche Porphyrin zu entfernen. Kontrolliert man diese 5 und 10% HCl-Auszüge mit dem Taschenspektroskop, so lassen sich häufig nicht unerhebliche, in die HCl mitgerissene Mengen von Chlorophyllverbindungen nachweisen. Um diese letzteren von den 5% HCl-löslichen Porphyrinen abzutrennen, genügt es gewöhnlich schon, die gesamten Porphyrinauszüge mit Natriumacetat zu neutralisieren und die Porphyrine im kleinen Scheidetrichter in Äther zu treiben. Aus diesem säurefrei gewaschenen Äther gelingt es durch Ausschütteln mit 5% HCl, die 5% HCl-Porphyrine von den Chlorophyllverbindungen beim Menschen sicher abzutrennen. Die Porphyrine gehen in die Salzsäure, während die Chlorophyllverbindungen im Äther verbleiben. Lediglich Phylloerythrin, welches jedoch im menschlichen Stoffwechsel ohne Bedeutung zu sein scheint, wird nur zu einem Teil von 5% HCl extrahiert, da seine HCl-Zahl weit über 5 liegt (8,5) (KEYS und J. TH. BRUGSCH). Zur Abtrennung und Berechnung von Phylloerythrin, etwa beim Wiederkäuer in kleinsten Mengen, haben wir ein gutes Hilfsmittel in unserem a. O.¹ angegebenen Verfahren zur quantitativen Auftrennung und Berechnung von Porphyringemischen auf Grund der fluorometrischen Messung des Extraktionsverlaufes aus Äther mit niederen HCl-Konzentrationen. Das Verfahren erlaubt, Porphyrin-Phylloerythringemische bis zu 5 γ (10 γ) K.P.F. (Koproporphyrinfluoreszenz in 5% HCl) aufzutrennen und als Zweikomponentensystem zu berechnen.

Nach Abtrennung der Porphyrine werden die vereinigten in Äther befindlichen Chlorophyllverbindungen durch Ausschütteln des Äthers mit je drei Extraktionen einer 10% HCl-, einer 25% HCl- und einer 37% HCl-Konzentration aufgetrennt. Um möglichst das Verhältnis 3 Vol. Äther zu 1 Vol. Salzsäure zu

J. TH. BRUGSCH: Z. exper. Med. 103, 503 (1938).

wahren, ist es nötig oder doch zweckmäßig, den durch die HCl-Extraktionen auftretenden Ätherverlust ständig durch Auffüllen mit Äther auszugleichen.

Für die vergleichend quantitative Bestimmung der in den drei Fraktionen (10% HCl, 25% HCl, 37% HCl) sowie im Restäther befindlichen Chlorophyllverbindungen haben wir die maximale Absorption der Rotbande unter Zugrundelegung einer Chlorophyllstandardlösung gemessen (BRUGSCH, BRUGSCH und SHEARD). Da wir als mittleren Wert der nicht absorbierten Lichtmenge für Standardchlorophyll der American-Chlorophyll Compagnie in einer 1 mg auf 100 ccm enthaltenden Lösung spektrophotometrisch den Wert 58 bei 665 $\mu\mu$ erhielten, ließ sich die Konzentration der Untersuchungslösung nach der Formel $\frac{C_1}{C_2} = \frac{-\lg \cdot I_1}{-\lg \cdot I_2}$ berechnen. C_1 stellt hierbei die Konzentration der Standardlösung dar, welche 1 mg je 100 ccm enthielt, I_1 ist ihr Wert für die nicht absorbierte Lichtmenge der Rotbande um 665 $\mu\mu$, der als Mittelwert 58 betrug. Bei spektrophotometrisch (KEUFFEL-Spektrophotometer) ermitteltem I_2 läßt sich C_2 leicht berechnen. Näheres siehe BRUGSCH¹. Die Standardlösungen enthielten vor allem Chlorophyll a neben etwas Chlorophyll b. Alle Messungen wurden in Äther ausgeführt. Rein colorimetrische Meßverfahren (WILLSTÄTTER) sind für Bestimmungen aus biologischem Material gewonnener und nicht genügend reiner Lösungen kaum verwertbar. Aber auch fluorometrische Verfahren, wie wir sie für vergleichend quantitative Messungen 1936 verwerteten, sind großen Fehlerquellen unterworfen, was schon darin zum Ausdruck kommt, daß Chlorophyllstandardlösungen etwa in Aceton, Dioxan, Alkohol oder Äther nicht ohne Fluoreszenzverlust aufbewahrt werden können. Es ist dann notwendig, alle Werte etwa in K.P.F. (Koproporphyrin-Fluoreszenz) anzugeben.

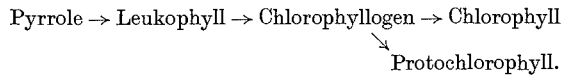
2. Die Gewinnung von Chlorophyllabkömmlingen aus Galle (und Harn).

Um Chlorophyllverbindungen aus Galle oder auch Harn zu erhalten, ist ebenfalls das Eisessig-Ätherverfahren anzuwenden. Hierbei werden die Gallen-(Harn-) Chlorophyllverbindungen durch Eisessig in Äther übergeführt und die Ätherextrakte genau wie bei der Porphyringewinnung säurefrei gewaschen. Nach Entfernung der Porphyrine mit 5% HCl bleiben die Chlorophyllverbindungen im Äther zurück und können mit 10% HCl und 25% HCl gewonnen werden. Die derart unter Chlorophyllgenuß in Galle auftretenden Abbauverbindungen können mengenmäßig sehr erheblich sein. Dagegen sind die mit 25% HCl aus menschlichem Normalharn erhaltbaren Chlorophyllabkömmlinge, welche Rotfluoreszenz besitzen, kaum meßbar gering. Sie betragen, auf K.P.F. berechnet, kaum 1 γ -%. Erst bei Verarbeitung von etwa 2 Litern menschlichen Normalharns ließ sich mit Wahrscheinlichkeit eine schwache Absorptionsbande von 662—674 $\mu\mu$ beobachten, von der wir annehmen möchten, daß sie der kennzeichnenden Rotbande der Abbaukörper des Chlorophylls vom Chlorin- oder Phorbintyp entspricht. Beim Leberkranken, vor allem mit Erschwerung der Gallenausscheidung war die Ausscheidung dieser rotfluoreszierenden Substanzen vermehrt, jedoch in gar keinem Verhältnis zu den in normaler Galle beim Menschen nach chlorophyllreicher Nahrung auftretenden Mengen, die auch spektroskopisch von uns gekennzeichnet wurden (s. S. 643). Ein erheblicher intermediärer Abbau des Chlorophylls beim Menschen kann demnach als gesichert gelten.

Chlorophyllbildung und Zerstörung in der Pflanze.

Im Pflanzenblatt befindet sich unterhalb der Epidermis eine Schicht regelmäßig gebauter Zellen, die Palisadenzellen. In der Wand jeder dieser Zellen liegen die Chloroplasten, welche beim gesunden grünen Blatt das Chlorophyll enthalten. Nach SHEARD umschließt ein Quadratmillimeter Blatt etwa 400 000 Chloroplasten. NOACK nimmt an, daß Chlorophyll an die Chloroplasten in monomolekularer Schicht dispers-adsorptiv verankert ist, da nur so die Tatsache erklärt werden könne, daß Chlorophyll im lebenden Blatt ausgesprochene Rotfluorescenz bei ultravioletter Bestrahlung zeigt. TSWETT hat wohl erstmalig diese Chlorophyllfluorescenz im lebenden Blatt genauer untersucht. Nach DHÉRE beträgt der Schwerpunkt der Fluorescenzemissionsbande des Chlorophyll a in Äthyläther 662,5—664,8 $\mu\mu$. Chlorophyll b unterscheidet sich hiervon deutlich. Die entsprechenden Werte sind: 645,2—647,3 $\mu\mu$. DHÉRE und RAFFY haben ferner festgestellt, daß im lebenden Blatt die Chlorophyllfluorescenzemissionsbande gegenüber dem extrahierten Chlorophyll nach der Seite der kürzeren Wellenlänge auch im roten und infraroten Fluorescenzlicht verschoben ist. Desgleichen haben sie die Fluorescenzspektren für Phäophytin, Phäophorbid und Phylloerythrin festgelegt. Auf den chemischen Vorgang der Photosynthese kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Jedenfalls ist die Reduktion von CO_2 und Wasser zu Zucker ein Vorgang, der sich nicht mit Chlorophyll allein *in vitro* vollziehen läßt, sondern der nur erfolgt, wenn das Chlorophyll an die Chloroplasten gebunden ist. Nach KAUTSKY kommt es während der Belichtung des Blattes zu einer Abnahme der Fluorescenzstärke des Chlorophylls, die aber doch wohl kaum als Zeichen des Energieverbrauchs für die Assimilation gedeutet werden kann. Wir wissen, daß die Bildung des für die Photosynthese unentbehrlichen Chlorophylls in der Pflanze eine größere Zahl von Voraussetzungen erfordert. Einmal sind die meisten Pflanzen, welche vor Licht geschützt, etioliert, aufwachsen, nicht imstande, Blattgrün zu bilden, wohl aber kommt es zur Bildung von Chlorophyllvorstufen. Die Umwandlung solcher Vorstufen im Chlorophyll kann nach RUDOLPH größtenteils fast augenblicklich erfolgen, fand er doch in eigenen Versuchen die Chlorophyllbildung der etiolierten Pflanzen in der ersten Minute nach Einsetzen der Belichtung am stärksten. Aber schon J. SACHS stellte 1859 fest, daß Chlorophyllvorkommen nicht unbedingt an Lichtwirkung gebunden sei. Er beobachtete nämlich, daß der Beleuchtungsreiz auch in Teile der Pflanze übertragen werden kann, welche nicht der Lichtwirkung ausgesetzt waren, so daß eine Teilbelichtung genügt, um die Chlorophyllbildung im Gesamtorganismus der Pflanze hervorzurufen. Ferner wies er darauf hin, daß bei Keimlingen von *Pinus pinea* Chlorophyllbildung trotz Lichtausschluß erfolge. Außerdem zeigte er, daß die Chlorophyllvorstufe nicht nur durch Belichtung, sondern ebenso chemisch durch Oxydation in Blattgrün verwandelt werden könne, wobei er H_2SO_4 oder Ozon verwandte. Mit den Vorstufen des Chlorophylls in der Pflanze haben sich in der Folge eine größere Zahl von Untersuchern befaßt. Sowohl TIMIRIAZEFF wie MONTEVERDE haben derartige Chromogene beschrieben, die oxydativ in Chlorophyll übergehen sollten. TIMIRIAZEFF reduzierte 1889 Chlorophyll mit Zink und Essigsäure. Das entstehende, sicher chemisch nicht einheitliche Gemisch nannte er Protophyllin und nahm später an, daß es mit dem von MONTEVERDE 1893 beobachteten Protochlorophyll identisch sei. MONTEVERDE hatte jedoch in etiolierten Blättern eine Substanz aufgefunden,

die unter dem Einfluß der Belichtung durch Chlorophyll ersetzt wurde. Eine Protochlorophyll genannte Verbindung wurde bei Extraktion etiolierter Blätter der Sonnenblume, aus Mais, Weizen u. a. mit 95% Alkohol erhalten. Sie wies folgende Absorptionsbanden auf: I. A. bis 6800 Å, II. 6400—6200 Å, III. 5890 bis 5700 Å, E.A. ab 5350 Å. Band II ließ sich in Band IIa 6300—6200 Å und IIb 6180—6020 Å auftrennen. Vor allem Band IIa war nach 24 Stunden Belichtung völlig verschwunden, falls frisches Pflanzenmaterial zur Untersuchung kam. Wurden dagegen getrocknete etiolierte Pflanzen verwendet, blieb Band IIa erhalten. MONTEVERDE und LUBIMENKO kamen deshalb zu der Annahme, daß Chlorophyll nicht aus einer farblosen Vorstufe im Verlauf der Belichtung entsteht, sondern daß nur ein Wechsel von einem schon im Dunkeln gebildeten Pigment in Chlorophyll stattfindet. Dieses Pigment, welches durch Lichtwirkung in das eigentliche Blattgrünpigment übergehe, wäre Chlorophyllogen, für das nach LUBIMENKO zwei Absorptionsbanden I. 7000—6800 Å und II. 6500—6300 Å kennzeichnend wären. Hierbei wurde Protochlorophyll als eine Art Kunstprodukt angesehen, das etwa durch Alkoholwirkung entstünde. Demnach wäre die Chlorophyllbildung in der Pflanze etwa nach folgendem Schema vorstellbar:



NOACK suchte die Frage des Protochlorophylls auch chemisch zu klären. Er bezeichnete Protochlorophyll als eine reduzierte Verbindung des Chlorophylls, welche Magnesium enthält und nach Magnesiumentfernung in eine Verbindung übergeht, die spektroskopisch phylloerythrinähnliche Absorptionsbanden erkennen läßt. Der Ansicht, daß Protochlorophyll lediglich ein Zersetzungsprodukt sei, traten NOACK und SCHARFNAGEL mit dem Nachweis des Protochlorophyllabsorptionsspektrums im lebenden Blatt entgegen. Das Fluoreszenzspektrum des Protochlorophylls hat DHÉRÉ untersucht.

Die Bildung des Chlorophylls in der Pflanze ist jedoch noch von einer erheblich größeren Reihe von Voraussetzungen abhängig. Erwähnt sei die große Bedeutung des Eisengehaltes des Nährmediums (EMERSON) Gris, der zumindest teilweise durch Kupfer ersetzbar zu sein scheint (DENSCH und HUNNIUS). Magnesiumsalze allein sind nicht ausreichend, bedeutsam ist ferner der Stickstoffgehalt des Bodens (VILLE). Nach ODDO und POLACCI soll Pyrrolzufuhr die Eisengaben zur Chlorophyllbildung ersetzen und unnötig machen. Die Verfasser nahmen deshalb an, daß bei der Pflanze Eisen lediglich Katalysator für die Pyrrolbildung darstelle. Jedoch scheinen NOACKs Versuche doch sehr für die grosse Eisenbedeutung bei der Pflanze zu sprechen. Er wies nämlich nach, daß die Kohlensäureassimilation der grünen Pflanze durch Eisenzusatz gesteigert werden kann und daß bei Rauchvergiftung ein Stillstand der Photosynthese auftritt, der auf Eisenblockierung beruht. Von Bedeutung für die Entstehung des Blattpigmentes in etiolierten Blättern ist außer der Umgebungstemperatur auch der Strahlenbereich des Lichtes, so scheint der Rotbereich des sichtbaren Strahlenspektrums weit stärker chlorophyllbildend zu sein als der Gelbgrün- und Blaubereich. Günstig für die Entwicklung des Blattgrünpigmentes ist ein gewisser Glucosegehalt des Blattes, aus dem wohl ein Teil des aktuellen Energiebedarfes gedeckt wird. Da RUDOLPH während des Vorganges der Chlorophyllbildung bei Belichtung eine zeitweilige erhebliche

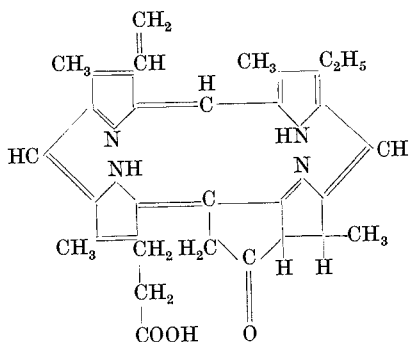
Abnahme des Blattcarotin- und -xanthophyllgehaltes feststellte, erwog er, ob nicht besonders das Carotinmolekül oder eine Vorstufe für die Chlorophyllbildung herangezogen werden könne; bei den Vorstufen wäre vor allem an Isoprenreste zu denken. Jedoch erscheint eine solche Heranziehung lediglich für die Phytolbildung auch chemisch vorstellbar, dagegen läßt sich die Formung des Phorbins aus solchen Verbindungen kaum erklären.

Nach SHIBATA und YAKUSHIJA wäre die im Blatt reichlich vorhandene Blattkatalase vorzugsweise an der Photosynthese beteiligt. Desgleichen nimmt STOLL in seiner Theorie der phytosynthetischen pflanzlichen Zuckerbildung an, daß durch die Blattkatalase im Verlauf der Photosynthese auftretende Hydroperoxyde beseitigt werden. Sicher feststehend ist jedenfalls, daß ohne verfügbaren Sauerstoff keine Chlorophyllbildung stattfindet (FRIEDEL). Dagegen ist ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge des im Blatt befindlichen Vitamin C und der Blattgrünentstehung wohl nicht als bewiesen anzusehen (RANDOIN und GIROUD, MIRIMANOFF). Der in Herbstblättern einsetzende und leicht an der Abnahme der Intensität der Absorptionsbanden nachweisbare Chlorophyllschwund ist bisher kaum genügend geklärt worden. Bekannt ist lediglich, daß der Chlorophyllabbau mit einer gleichsinnigen Abnahme des Blattcarotin- und -xanthophyllgehaltes einhergeht. Es ist für die Art dieser Chlorophyllzerstörung die Annahme der Mitwirkung eines Fermentes, abgesehen von anderen Faktoren, nicht unwahrscheinlich (INMAN und ROTHEMUND). Welche intermediäre Verbindungen hierbei auftreten, ist unbekannt. Es sei erwähnt, daß rote und braune Herbstblätter, weniger solche mit gelber Verfärbung, trotz spektroskopisch sehr schwacher Rotbande recht ausgesprochene Rotfluoreszenz im U.V.-Licht zeigen können. WAGER beobachtete beim Bleichen des Chlorophylls *in vitro* unter Belichtung das Auftreten von Aldehyd, doch ist es sehr zweifelhaft, ob derartige Substanzen auch beim Chlorophyllabbau im lebenden Blatt auftreten. Die durch Hg-Lichtbestrahlung an gelöstem Chlorophyll einsetzenden Veränderungen sind von KNORR und ALBERS mit Hilfe der Prüfung der Fluoreszenzspektren eingehend untersucht worden.

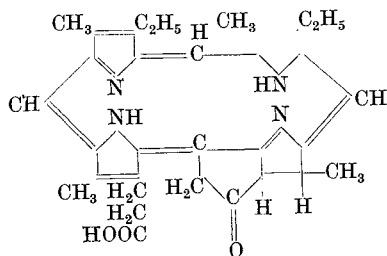
Der tierische Chlorophyllabbau.

Die erste beim Tier nachgewiesene, der Blattgrünverdauung entstammende Verbindung ist Phylloerythrin, das 1903 von LÖBISCH und FISCHLER als Bili-purpurin aus Rindergalle dargestellt wurde. Dies Phylloerythrin ist aus Galle und Kot der Wiederkäuer verhältnismäßig bequem zugänglich. Vor allem in der Galle bildet es den größten Teil der Gallenporphyrine des Wiederkäuers, während beim Menschen gerade im Gegensatz die Koproporphyrinausscheidung in der Galle vorherrscht (BRUGSCH). Ebenso ist Phylloerythrin aus Rindergallensteinen gewinnbar. Nach H. FISCHER ist es zudem auch durch chemischen Abbau zugänglich geworden, wobei Phäophorbid a über Phäoporphyrin a₅ zu Phylloerythrin reduziert wird. Phylloerythrin ist von den bisher beim Wiederkäuer bekannten Produkten des Chlorophyllabbaues wohl das wichtigste Endprodukt (MARCHLEWSKI). Es unterscheidet sich, trotzdem es ein typisches Porphyrin ist, von den übrigen im tierischen und menschlichen Stoffwechsel aufgefundenen Porphyrinen beträchtlich. Erwähnt seien nur die Rotverschiebung des Absorptionsspektrums gegen die übrigen Porphyrine sowie auch die

verhältnismäßig hohe HCl-Zahl. Beides weist schon auf eine nähere Verwandtschaft zu Phorbinverbindungen des Chlorophylls hin, die vor allem im Besitz des isocyclischen Ringes zum Ausdruck kommt. Phylloerythrinlösungen besitzen zudem einen kennzeichnenden Dichroismus: sie erscheinen im durchfallenden Licht rot, im auffallenden Licht jedoch grün gefärbt. Um vom Chlorophyll zum Phylloerythrin zu gelangen, muß das Chlorophyllmolekül recht erheblich verändert werden. Diese Veränderungen bestehen vor allem in der Entfernung des komplexen Magnesiums, Abspaltung der Estergruppen, Sättigung der Vinylgruppe zum Äthylrest, Decarboxylierung und Umwandlung des Phorbinmoleküls in das entsprechende Porphyrin. Für letzteres ist die Abspaltung der zwei die Asymmetrie bedingenden H-Atome am Pyrrolring III notwendig. Phylloerythrin wurde von ROTHEMUND, MCNARY und INMAN bereits in der Schleimhaut



13. Pyrophäophorbid a.



14. Dihydropyrophäophorbid a.

des Kuhmagens als physiologisches Vorkommnis festgestellt. Daneben ließ sich auch Phäophytin beobachten. H. FISCHER und Mitarbeiter haben vor allem aus Schafskot eine größere Zahl verschiedener Chlorophyllabbauverbindungen isoliert und ihre chemische Konstitution aufgeklärt. H. FISCHER und HENDSCHEL nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß beim Wiederkäuer im Verdauungsvorgang zuerst das Magnesium abgespalten wird und dann die Phytol- und die Methoxylgruppe entfernt werden. Im Anschluß hieran erfolge die Decarboxylierung, für die Mitwirkung eines Fermentes in Erwägung gezogen wird. H. FISCHER und STADLER konnten ferner aus dem Schafskotätherextrakt mit 15% HCl ein Probophorbidgemisch erhalten, das aus Phäophorbid a, Pyrophäophorbid a (Formel 13) und Dihydropyrophäophorbid a (Formel 14) bestand. Gerade der Nachweis der Dihydroverbindung war von besonderer Bedeutung, da hiermit die biologische Reduktion der Vinylgruppe des Chlorophylls zur gesättigten Äthylgruppe der Mesoverbindung im Verdauungsvorgang bewiesen war. Auf Dihydroverbindungen verdächtig ist Blauverschiebung des Absorptionsspektrums und Schmelzpunktdepression der Vinylverbindung. Mit 22% HCl wurde aus Äther Pyrophäophorbid b erhalten, dagegen ließ sich Dihydropyrophäophorbid b nicht nachweisen. Die Mengenverhältnisse der von FISCHER und STADLER im günstigsten Fall aus 600 g Schafskot erhaltenen Verbindungen betragen: 20—30 mg Phylloerythrin, 200 mg Probophorbide, 40—50 mg Pyrophäophorbid b. Phylloerythrin wurde ferner im Elefantkot nach Heufütterung von H. FISCHER und HENDSCHEL eindeutig nachgewiesen, jedoch gelang es

nicht, die für Schafskot so kennzeichnenden Probophorbide zu gewinnen. Es war nun zweifellos sehr bedeutungsvoll, vergleichsweise den Chlorophyllabbau bei der Raupe zu untersuchen, zumal solcher Arten, welche infolge großer Gefräßigkeit besonders große Chlorophyllmengen verdauen. Schon Gräfin VON LINDEN hatte 1903 die Aufnahme des Nahrungschlorophylls in die Darmepithelien der Raupe sowie das Entstehen eines roten Pigmentes morphologisch-histologisch verfolgt. H. FISCHER und HENDSCHEL haben Kot der Seidenraupe untersucht, vor allem auch um festzustellen, ob Raupen Chlorophyll in prinzipiell der gleichen Weise abbauen wie der Wiederkäuer. Es ergab sich, daß zwar offenbar auch die Raupe imstande ist, aus Chlorophyll Magnesium freizumachen und die beiden Estergruppen abzuspalten. Es wurde außerdem eine Tricarbonsäure von der Formel $C_{34}H_{36}O_6N_4$ aufgefunden, die sich mit HBr-Essig zu Rhodoporphyrin abbauen ließ und den Namen Phyllobombycin erhielt. Eine dem Phyllobombycin spektroskopisch ähnliche Verbindung fand BROWN in den Exkrementen der Heuschrecke *Melanoplus biovittatus* SAY. Doch scheint Phyllobombycin ein Gemisch von Phäophorbid und Purpurin 7 darzustellen (FISCHER und HENDSCHEL), zudem ist Purpurin 7 möglicherweise als sekundär bei der Verarbeitung entstanden aufzufassen. Dagegen kann das Auftreten von Phorbid als gesichert gelten. Von H. FISCHER und HENDSCHEL wurde eine Purpurinverbindung im Seidenraupenkot beschrieben, Phylloporpurin, welche mit Phäoporpurin 18 identisch war. Ein von MARCHLEWSKY und URBANCZYK aus dem Kot von Seidenraupen isoliertes Chlorophyllabbauprodukt, das Anhydro- β -Phyllotaonin, dürfte ebenfalls mit Phäoporpurin 18 übereinstimmen. Doch nehmen FISCHER und HENDSCHEL an, daß infolge der geringen Alkalinität des Seidenraupenkotes die Neigung zur Purpurinbildung nicht erheblich sein könne. Phylloerythrin wurde bisher niemals im Kot der Seidenraupe nachgewiesen. Von RAFFY und BUSNEL ist auf Grund der Fluoreszenzspektren in den Ausscheidungen des Coloradokäfers Phäophorbid festgestellt worden. Andererseits scheint es sicher, daß auch beim Wiederkäuer Phylloerythrin nicht das einzige Endprodukt des Chlorophyllabbaues ist. ROTHEMUND stellte aus Rindergalle ein noch viel weitgehender verändertes Chlorophyllporphyrin, das Pyrroporphyrin, durch Chloroform-Pyridinextraktion dar. Dieser wichtige Befund beweist, daß selbst beim Wiederkäuer der noch im Phylloerythrin erhaltene isocyclische Ring des Chlorophylls völlig abgesprengt werden kann. Eine direkte Herkunft des Pyrroporphyrins vom Phylloerythrin ist biologisch vielleicht vorstellbar, da beim Durchleiten von Sauerstoff durch Phylloerythrinlösungen Rhodoporphyrin- γ -Carbonsäure entsteht, welche bei nachfolgender zweifacher Decarboxylierung in Pyrroporphyrin übergehen würde. Rhodoporphyrin- γ -Carbonsäure ist zudem von FISCHER und HENDSCHEL aus Schafskot neben Phylloerythrin isoliert worden. Doch ist auch eine direkte Pyrroporphyrinestehung durch Aufspaltung des Chlorophylls über die Purpurinstufe vorstellbar, zumal Phäoporpurin 18 aus der Wand des dritten und vierten Rindermagens von ROTHEMUND, McNARY und INMAN extrahiert und krystallin dargestellt werden konnte. Zudem geht chemisch leicht Phäoporpurin 18 durch HCl oder BaOH in das isomere Chlorin p_6 über, welches durch HI-Abbau zu Rhodoporphyrin abgebaut wird. Es wäre demnach durchaus denkbar, daß ein nicht unerheblicher Teil des Chlorophyllabbaues durch direkte Aufspaltung des isocyclischen Ringes die Porphyrinstufe erreicht, ohne daß diese

beim Wiederkäuer über Phylloerythrinbildung verläuft. Es sei erwähnt, daß Porphyrinbildung durch Schimmelpilze von H. FISCHER und HENDSCHEL beobachtet wurde, wobei sich auf Grund der auftretenden Absorptionsbanden sowohl *Penicillium glaucum* wie *Aspergillus oryzae* der Porphyrinbildung aus Chlorin e und Rhodin g fähig erwiesen.

Als eine weitere Abbaumöglichkeit des Chlorophylls wäre die Reduktion zu Leukoverbindungen in Betracht zu ziehen. Durch nachfolgende weitere reduktive Spaltung würden schließlich nach Aufspaltung des Grundringes Spaltprodukte in Form von Pyrrolderivaten auftreten. Auf Vorliegen derartiger Leukoverbindungen in Schafskot schlossen H. FISCHER und STADLER. Sie machten nämlich die Beobachtung, daß im Waschwasser von Schafkot-Ätherextrakten, aus denen mit 10% HCl Phylloerythrin bereits entfernt war, nach längerem Stehenlassen des Waschwassers vor allem bei Belichtung allmähliche Rotfärbung auftrat. Bei Aufnahme in Äther konnten erneut recht erhebliche Phylloerythrinmengen gewonnen werden. Es muß deshalb bei Untersuchung auf Chlorophyllabbauverbindungen die Möglichkeit des Entstehens derartiger Leukoformen besonders beachtet werden.

QUIN, RIMINGTON und ROETS haben die Bedingungen des Auftretens von Phylloerythrin im tierischen Stoffwechsel genauer erkundet. Sie fanden Phylloerythrin vor allem im Kot von Herbivoren in großer Menge nach chlorophyllreicher Ernährung. Untersucht wurden von Pflanzenfressern Pferd, Kaninchen und Meerschweinchen. Dagegen konnte beim Carnivoren (Hund) kein Phylloerythrin nachgewiesen werden. Ebenso ließ sich bei Vögeln (Huhn) Phylloerythrin höchstens in Spuren im Dickdarm ermitteln, und auch die Exkremente des Schweins als Vertreter der Omnivoren enthielten nur ganz geringe Mengen dieser Substanz. Als Ursache dieser auffälligen Verschiedenheit der Phylloerythrinbildung im Tierreich nehmen die Verfasser an, daß vor allem im Vormagen der Wiederkäuer Infusorien und Bakterien Phylloerythrin bilden oder doch an seiner Bildung synergistisch mitwirken, indem sie bestimmte Veränderungen am Chlorophyllmolekül wie Decarboxylierung und Verseifung der Estergruppen vornehmen. H. FISCHER und HENDSCHEL erwägen, ob das verschiedenartige Abbauergebnis des Blattgrüns bei den verschiedenen Tiergattungen nicht durch eine verschiedene H-Ionenkonzentration im Magen-Darmkanal bedingt sein könne, zumal die Reaktion in den ersten beiden Mägen beim Wiederkäuer meist alkalisch sei.

Der menschliche Chlorophyllabbau.

Nach der Auffindung des Phylloerythrins beim Wiederkäuer lag es nahe, auch die Ausscheidungen des Menschen auf das Auftreten dieser an sich nicht schwer erkennbaren Verbindung zu untersuchen. Aber erst etwa 30 Jahre nach der Entdeckung des Phylloerythrins gelang es H. FISCHER und HENDSCHEL, diese Substanz aus menschlichem Vegetarierstuhl zu gewinnen, nachdem eine Versuchsperson eine 10 Wochen dauernde vegetarische Diät eingehalten hatte. Die gefundene Menge betrug aus 400 g Trockenkot nur 2 mg. Demnach kann an der Bildungsmöglichkeit von Phylloerythrin auch im menschlichen Stoffwechsel an sich kaum ein Zweifel bestehen, andererseits fällt einem bei Untersuchung frischer menschlicher Stühle immer wieder auf, daß bei geringeren Materialmengen der Phylloerythrinachweis kaum mit Sicherheit gelingt. Während

Kopro- und Protoporphyrin auch bei chlorophyllreicher Nahrung stets leicht erhaltbar sind, scheint die Phylloerythrinbildung beim Menschen im Verhältnis zum Wiederkäuer praktisch bedeutungslos. Es kommt hinzu, daß wir bisher auch in menschlicher Galle bei freier Kost Phylloerythrin nicht mit Sicherheit nachweisen konnten, allerdings fehlen uns hier noch die Untersuchungen von Gallenfelsträgern bei einseitig chlorophyllreicher Ernährung. Dagegen gelang es uns, aus Eisessig-Ätherextrakten menschlicher Stühle und Gallen mit 10% HCl einen Chlorophyllabbaukörper zu gewinnen, dessen Absorptionsspektrum dem Typ der Chlorin-Phorbinverbindungen zugehörte und auch die so kennzeichnende scharfe Absorption im Rotbereich besaß. Bei Überführung von Äther in HCl oder umgekehrt erfolgte kein für Porphyrine kennzeichnender Bandenwechsel, sondern nur verhältnismäßig geringe Verschiebung der Absorptionsstreifen. Im folgenden seien die Absorptionsbanden dieser in 10% HCl löslichen Verbindung des menschlichen Chlorophyllabbaues im Vergleich mit denen für Phylloerythrin in Äther und 10% HCl angegeben.

10% HCl-Chlorophyllabbauverbindung a) in Äther. I. 490—500, II. 528 bis 540, III. 552—564, IV. 593—606, V. 655—665 $\mu\mu$; b) in HCl. I. um 500, III. 561—577, IV. 595—620, V. 653—668 $\mu\mu$.

Phylloerythrin a) in Äther. I. 513—526, II. 556—566, III. 597—605, IV. 635 bis 638 $\mu\mu$; b) in HCl. I. 598—622, II. 564—578 $\mu\mu$.

Da die 10% HCl-löslichen Chlorophyllabbaukörper beim Menschen, verglichen mit den übrigen im Stuhl nachweisbaren Chlorophyllverbindungen, nur einen sehr kleinen Bruchteil auszumachen pflegen, findet man bei Verarbeitung von nur 10 g Stuhl als Ausgangsmenge häufig überhaupt nur den kennzeichnenden Rotstreifen deutlich ausgebildet. Nicht selten allerdings gelingt es auch, die um 600 $\mu\mu$ liegende Absorptionsbande zu erkennen. Kennzeichnend jedoch ist für diesen den Chlorinen ähnlichen Spektraltyp, daß der Rotstreifen am stärksten und schärfsten hervortritt (s. Tabelle 4). Die spektrophotometrische Darstellung des Absorptionsverlaufes für diesen Verbindungstyp des menschlichen Chlorophyllabbaues in der 10% HCl-Fraktion aus Galle und Stuhl haben wir bereits früher dargestellt und auf den Unterschied gegen Phylloerythrin hingewiesen¹.

Tabelle 4.

Spektralwerte der Verbindungen des menschlichen Chlorophyllabbaues in $\mu\mu$.

Fall	1. Die 10%-HCl-Fraktion.				
	max.	min.	max.	min.	
1.	698	663—654	643—629	609—582	502
2.	718	654—643		605—584	
3.	688	673—656		610—593	
4.	693	... 649			
5.	682	... 668			
6.	708	675—655		611—597	
7.		673—663		622—603	
8.		669—654—642		618—590	E. A. ab 505
		max. min.			
9.		668—645		610—589	506
10.		677—665			
11.		668—651			
12.	bis 32 10%-HCl-Fraktion spektroskopisch negativ.				

¹ J. TH. BRUGSCH: Z. exper. Med. 104, 210 1938.

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Fall	2. Die 25% -HCl-Fraktion (Stercophorbidfraktion).				
1...	718—696	665—648	612—588		509 A. A.
2.		669—651			
3. E. A.	690	677—654	608—590		
4.	708.	664—649			502
		schwach stark			
5.		682—662	610—595		A. A. 510
6.		679—642			
7.		658—648			
8. E. A.	708	673—653	610—594		
9. E. A.	711	682—657	621—597	540,5—533	514—497,5
10.		671—653	619—590		
11.		677—658			
12.		675—665	618—600		
13.	678—674—664—659		614—597	543,5—531	A. A. 508
		schw. st. schw.			
14.		677—654	609—589	537—531	513—491
15.		678—656	612—596	541—527	511.. A. A.
16.	705—690	681—650	612—597	566—555 545—528	523.. A. A.
17. E. A.	728	681—655	618—603	589—580	501
18.		672—660			
19.		663—652	608—591	562—553 539—529	501—485
20.		670—660			
21.		667—650			
22.		658—648			
23. E. A.	686	675—658	620—594		
24. E. A.	711	668—648	612—586		507 A. A.
25. E. A.	710	678—662			
26. bis 32	spektroskopisch negativ.				
Fall	3. Die 37% -HCl-Fraktion (Phäophytinfraktion).				
1. E. A.	713	675—661	612—598		516
2.		674—658	616—604		507.. A. A.
3.	707—692	680—654	616—596	546—524	511—489
4.	712—678	676—654	616—599		
5.	694	679—661			
6. E. A.	697	681—657..629	614—588		477. A. A.
7.		674—661	618—600		
8. E. A.	726	676—655	612—594	542—531	514,5—497
9.		679—654	611—595	542—525	511 bis etwa 491
10.		663—648			
11.		673—653	610—593		
12.		678—648	618—597		
13.	690.....	660—655	616—596	546—532	513,5 A. A.
		stark schw.			
14. E. A.	720	683—653	614—590	540—535	
15.		676—658	607—600	537—530	507,5 A. A.
16.		671—658	620—598		517—595
17.		682—648	620—605	588—577 544—531	A. A. 459
18.		678—658	607—598	537—529	510—492
19.		676—660	611—599	538—527	509—495
20. E. A.	697	675—661	611—587		505 A. A.
21.		673—651	614—597		
22.		674—661	618—600		
23.		676—660	613—594	541—531	515—498
24. E. A.	690	668—648	618—586		
25.	692.....	677—657..633			
		schw. st. schw.			

Fall		Tabelle 4 (Fortsetzung).		
26.	672—656	612—593		
27.	677—633	618—597		
28.	676—661	612—597		
29. E. A. 690	672—662	605—590		505 A. A.
30.	676—658	615—592	540—527	509 A. A.
31. E. A. 710	655—630		550—528	510 A. A.
32. E. A. 718	678—660			501 A. A.

Fall		4. Die Äther-(Rest-)fraktion.		
1 und 2. spektroskopisch negativ.				
3. E. A. 698	671—641			503 A. A.
4. und 5. spektroskopisch negativ.				
6. E. A. 725	681—651			498 A. A.
7.	665—658			
8. E. A. 724	672—652	605—587		511 A. A.
9. E. A. 734	667—651	611—596	545	516 A. A.
10.	662—653			
11.	668—653	607—592		
12.	663—648			
13. E. A. 700	673—654	608—597		509 A. A.
14.	674—660	608—583		503—497
15. bis 17. spektroskopisch negativ.				
18.	663—645	605—591		ab 538 Verschattung
19. bis 20. spektroskopisch negativ.				
21.	670—660			
22.	665—658			
23. spektroskopisch negativ.				
24.	662			
25. bis 26. spektroskopisch negativ.				
27.	687—663			
28.	670—660			
29. spektroskopisch negativ.				
30.	670—660			
31.	705 660—620			
32. spektroskopisch negativ.				

Vorliegende spektroskopische Untersuchungen wurden mit je 10 g Stuhlextrakt und in Äther ausgeführt.

Wenn die 10% HCl-löslichen Verbindungen des menschlichen Chlorophyllabbauens durch wiederholte (dreimalige) Extraktion des Ätherextraktes entfernt sind, wird durch Ausschütteln mit 25% HCl eine Fraktion erhalten, die wir als *Stercophorbidfraktion* bezeichneten. Die in dieser Fraktion enthaltenen Phorbide geben spektroskopisch (s. Tabelle 4) den für solche Verbindungen kennzeichnenden Spektraltyp. Nur selten haben wir in dieser Fraktion das Auftreten eines gedoppelten Rotstreifens spektroskopisch bemerkt (s. Tabelle 4). Typisches Phorbidspektrum wurde auch von H. FISCHER und HENDSCHEL 1933 beim Ausziehen des Ätherextraktes von Vegetarierstuhl mit 15% HCl wahrgenommen. Nach Rückführung dieser Stercophorbidfraktion in Äther gelingt es, durch erneute Ausschüttelung mit 18% HCl die Stercophorbid-a-Fraktion und mit 22% HCl die entsprechende b-Komponente analog dem Vorgehen H. FISCHERS und STADLERS zu erhalten und derart eine gewisse, wenngleich recht grobe Auftrennung in die Abkömmlinge des Chlorophylls a und b vorzunehmen. Durch Wiederüberführung der Teilfraktionen in Äther

und erneute Extraktion nach dem gleichen Prinzip kann die Reinigung jedoch verbessert werden. Beim Menschen war der größte Teil der Verbindungen der Stercophorbidfraktion mit 18% HCl dem Äther entziehbar. Diese letztere Stercophorbid-a-Menge wurde mit Diazomethan in Methylalkohol verestert. Es gelang uns, derart eine Teilmenge zur Krystallisation zu bringen. Der nicht krystallisierbare Anteil wurde erneut dem Diazomethanverfahren unterworfen. Nun ließ sich erneut eine Teilmenge krystallisieren. Die Aufklärung der chemischen Konstitution der in diesen verschiedenen Teilfraktionen enthaltenen Verbindungen steht noch aus, doch läßt sich schon hieraus mit Sicherheit behaupten, daß auch beim Menschen eine größere Zahl von verschiedenen Phorbiden in der Stercophorbidfraktion enthalten ist. Der 22% HCl-Anteil der Stercophorbidfraktion reichte leider zur Krystallisation nicht aus.

Die Phäophytinfraktion.

Wenn die Phorbide entfernt sind, wird gemäß WILLSTÄTTER aus dem die Chlorophyllverbindungen enthaltenden Ätherextrakt mit 37% HCl Phäophytin erhalten. Da unsere vergleichend quantitativen Messungen der Einzelfraktionen des menschlichen Chlorophyllabbaues (Tabelle 5) ergaben, daß der größte Teil der beim Menschen im Stuhl ausgeschiedenen Chlorophyllverbindungen in dieser Phäophytinfraktion zu finden war, kann mit Sicherheit hieraus geschlossen werden, daß ein sehr erheblicher Teil des Nahrungschlorophylls den Magen-Darmkanal fast un- oder kaum verändert passiert. Zum Beweis der Anwesenheit von Phäophytin haben wir durch Salzsäurewirkung die Bildung von Phäophorbid aus Phäophytin vollzogen. Das entstandene Phäophorbid a wurde von Phäophorbid b mit 18% HCl abgetrennt und gereinigt. Phäophorbid a konnte dann nach Veresterung mit Diazomethan in Methylalkohol, wobei Aufspaltung des isocyclischen Ringes erfolgt, als Chlorin-e-Trimethylester aus Äther krystallisiert werden. Der Schmelzpunkt des Triesters wurde, wie erwartet, mit 210° ermittelt. Die 37%-Fraktion läßt sich schon im Extrakt aus 10 g menschlichen Stuhles vor allem an kennzeichnenden Rotstreifen bei freier Kost sehr häufig auch im Winter nachweisen, da menschliche Nahrung gewöhnlich etwas Chlorophyll zu enthalten pflegt (s. Tabelle 4).

Aber selbst nach mehrfacher Ausschüttelung mit 37% HCl bleibt im Restäther häufig noch das Chlorophyllspektrum nachweisbar. Es handelt sich hierbei meist um Chlorophyll a und b sowie möglicherweise um etwas Phäophytin, vor allem b, und solche Chlorophyllverbindungen, die etwa durch Bindung an im Ätherextrakt vorhandene kolloidale Verunreinigungen, nicht durch die ihnen entsprechenden HCl-Konzentrationen extrahiert wurden (s. Tabelle 4).

Betrachtet man die Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen der Einzelfraktionen (Tabelle 5), vor allem auch im Vergleich untereinander, so ergibt sich, daß die 37% HCl-Fraktion stets die mengenmäßig größte Fraktion der menschlichen Stuhlchlorophyllverbindungen darstellt. Inwieweit diese Fraktion im Stuhl präformiertes Phäophytin enthält, oder welche Teilmengen erst durch Einwirkung der hohen HCl-Konzentration entstanden sind, muß dahingestellt bleiben. Andererseits stellt die 10% HCl-Fraktion ständig den mengenmäßig kleinsten Anteil der ausgeschiedenen Verbindungen des Chlorophyllabbaues dar. Sie ist aber auch die einzige Fraktion, die wir bisher in menschlicher Galle

Tabelle 5. Auftrennung und Berechnung von Verbindungen des menschlichen Chlorophyllabbaues aus Stuhl bei gewöhnlicher Kost. (BRUGSCH, BRUGSCH und SHEARD).

Fall Nr.	10% HCl mg-%	25% HCl mg-%	37% HCl mg-%	Äther, Rest- fraktion mg-%	Fall Nr.	10% HCl mg-%	25% HCl mg-%	37% HCl mg-%	Äther, Rest- fraktion mg-%
1	0,73	3,925	15,2	11,0	11	negativ	negativ	10,792	negativ
2	2,1	22,0	56,5	3,95	12	„	0,672	4,08	1,5
3	0,787	2,65	3,24	negativ	13	„	0,527	1,695	0,86
4	0,689	2,45	10,16	1,05	14	„	negativ	3,14	negativ
5	0,612	13,725	40,31	7,525	15	„	0,4575	4,131	?
6	0,341	7,72	23,8	0,576	16	„	3,4	6,27	4,877
7	Spuren	3,55	4,395	3,355	17	„	negativ	0,63	0,48
8	„	4,12	13,8	0,55	18	„	„	4,14	3,05
9	negativ	negativ	2,4	Spuren	19	„	1,89	4,21	2,27
10	„	„	7,4	6,858	20	„	0,816	4,725	2,16

(Spektrophotometrische Berechnung im Vergleich mit Chlorophyllstandard und bei Verarbeitung von je 10 g Stuhl.)

sichergestellt haben, und beweist somit die Resorption von Chlorophyllverbindungen und ihre Ausscheidung durch die Leberzelle etwa auf der Chlorinstufe. Dagegen haben wir bisher weder Phäophytin noch auch Stercophorbide in menschlicher Galle auffinden können, obwohl doch selbst die Phorbidmengen im Stuhl sehr beträchtliche sein können.

Ferner haben wir Untersuchungen vorgenommen, welche die Mengen des vom Menschen verwerteten Chlorophylls bei bekannter Einfuhr an Hand der Ausscheidung von Chlorophyllabbaukörpern im Stuhl festlegen sollten. Gleichzeitig überprüften wir, ob beträchtliche Differenzen in den Einzelfractionen nach Genuß krystallisierten Chlorophylls gegenüber der Verwendung küchenmäßig zubereiteter chlorophyllhaltiger Genußmittel bestand, da das empfindliche Chlorophyll etwa durch den Kochprozeß sicher nicht unerheblich verändert werden mag. Wir haben bei Verabreichung von je 100 mgr reinen Chlorophylls täglich über mehrere Tage unter chlorophyllfreier Diät festgestellt, daß beim gesunden Erwachsenen mindestens 40% der verabreichten Menge nicht — oder nur wenig verändert — im Stuhl wieder auffindbar sind. Ferner ergab sich kein deutlicher Unterschied im Verhältnis der einzelnen Chlorophyllfraktionen zueinander, verglichen mit den Befunden bei freier Kost. Immerhin kann aus diesen Versuchen schon der Schluß gezogen werden, daß die *menschliche Chlorophyllverwertung eine weit schlechtere als die des Hämins* ist, da BING, BENES und REMPS bei Verabreichung von 100 mg Hämin nur 10% in den Ausscheidungen wieder ermittelten. Wir haben in diesen und einer großen Zahl ähnlicher Versuche außerdem ständig die Harn- und Stuhlporphyrinausscheidung kontrolliert, ohne daß diese quantitativen Untersuchungen jemals eine deutliche Vermehrung durch Chlorophyllkost ergaben (BRUGSCH, BRUGSCH und SHEARD, FRANKE und FIKENTSCHEER). Aber selbst wenn möglicherweise einmal im Stuhl eine leichte Zunahme der Porphyrinausscheidung nachweisbar wäre, so erscheint es doch völlig unmöglich, anzunehmen, daß viele Milligramm Chlorophyll nach Umwandlung in die Porphyrinstufe sich dem Nachweis entziehen sollten. Es muß daher *der menschliche Porphyrinstoffwechsel als relativ unabhängig vom Maß des*

exogenen Chlorophyllabbaues bezeichnet werden. Wir haben auch bei Darreichung reinen Chlorophylls Phylloerythrinbildung kaum mit Sicherheit nachweisen können. Wir müssen deshalb annehmen, daß *der menschliche Chlorophyllabbau einen vom Wiederkäuer abweichenden Typus* darstellt, der sich schon durch die mangelhafte Phylloerythrinbildung beim Menschen unterscheidet. Dies steht ganz im Einklang mit den Befunden QUINs, RIMINGTONs und ROETS, die lediglich bei Herbivoren (Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen und Schaf) reichliches Phylloerythrin vorkommen bemerkten, dagegen bei Fleischfressern (Hund) keine Spur dieser Verbindung entdeckten, obwohl schon KORTSCHAGIN 1924 Phäophytin im Hundemagen, wohl durch die Magensalzsäure entstanden, nachgewiesen hatte. Ähnlich dürfte wohl beim Menschen natives Chlorophyll bereits im Magen teilweise seines Magnesiumgehaltes verlustig gehen, möglicherweise gewisse Mengen bereits bis zur Phorbidstufe verändert werden. Die weiteren Einwirkungen des menschlichen, alkalischen Darmsafts auf das Chlorophyllmolekül und die Bedeutung der Darmbakterien für den Chlorophyllabbau bedürfen noch genauerer Erforschung.

Da sich beim Menschen offenbar keine bedeutsame Vermehrung der Porphyrinausscheidung nach Chlorophyllgenuß beobachten läßt, wäre noch die Frage des Entstehens von *Leukoverbindungen* zu klären: vor allem von solchen, die durch nachfolgende Oxydation etwa bei Belichtung in Phylloerythrin übergehen würden (s. S. 642). Einzelne bisher von uns vorgenommene Stichproben haben noch zu *keinem sicheren bestätigenden Befund* geführt. Es sei hier ferner erwähnt, daß sich Chlorophyllverbindungen *in vitro* leicht in Metallsalze überführen lassen. Von einer gewissen Bedeutung scheint am ehesten der Typus der Eisen-Chlorophyllverbindungen, welcher chemisch durch Kochen der Chlorophyllkörper mit Ferrochlorid in Eisessig entsteht. Derartige Verbindungen zeigen, wie Hämin stark positive Benzidinreaktion. Sie sind auch in der Art der spektralen Absorption häminähnlich. Ihre Anwesenheit in menschlichem Stuhl, etwa bei Zusammentreffen von Chlorophyll- und Eisenverbindungen im Darm konnte von uns bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Über den weiteren Abbau des Chlorophylls außerhalb der Phorbin-Chlorinverbindungen wissen wir bisher wenig Sicheres. Da sich nach Genuß von Blattgrünpigment im menschlichen Harn höchstens Spuren rotfluoreszierender Chlorophyllabbaukörper fluorometrisch bestimmen lassen, die auch bei Verlegung des Gallenabflusses oder Störung der Gallenbildung nur verhältnismäßig geringe Vermehrung erfahren, muß mit einem weitgehenden Abbau des Chlorophyllmoleküls im Körper gerechnet werden. Ferner wird eine Zunahme der Ausscheidung von 5% HCl ätherlöslichen Porphyrinen nach Chlorophyllgenuß weder im Harn noch im Stuhl deutlich bemerkbar und hat zumindestens quantitativ gar keine Bedeutung, es müssen daher andere Abbauewege für Chlorophyll erwogen werden. Erwähnt sei hier nur die Möglichkeit einer vollständigen Aufsplitterung des pyrrolhaltigen Kerngerüsts in Pyrrole oder Pyrrolabkömmlinge. Für solche „Bausteine“ hat der menschliche Organismus zweifellos schon zur Bildung seiner Hämin- und Porphyrinverbindungen einen ständigen und nicht unerheblichen Bedarf, obwohl andererseits auch Spaltprodukte des Eiweißabbaues als Pyrrolquelle und selbst Pyrrolsynthesen, etwa aus Diketonen und Ammoniak u. a. bedeutungsvoll sein mögen. Wir besitzen bisher noch keine klinisch brauchbare

Arbeitsweise, um den Umsatz der Pyrrolkörper beim Menschen zu kontrollieren, es kann daher über die Möglichkeit des Auftretens derartiger Verbindungen im Chlorophyllabbau nichts Bestimmtes angegeben werden, obwohl vor allem tierexperimentelle Beobachtungen dafür zu sprechen scheinen (s. S. 653). Eine andere Frage ist die, ob nicht im Verlauf eines solchen Abbaues eine Aufspaltung des Tetrapyrrolringes im Chlorophyll an der Methingruppe erfolgen könne, etwa in der Art, wie es uns von der Entstehung des Bilirubins aus Protohäm in geläufig ist. Während zudem durch Auffindung der grünen Hämine WARBURG's und NEGELEIN's, der Pseudohämoglobine BARKAN's Zwischenprodukte des Weges zur Bilirubinverwandlung aus dem Blutfarbstoff bekanntgeworden sind, haben H. FISCHER und HERRLE gezeigt, daß durch Lichteinwirkung auf einfache Porphyrine photochemische Öffnung des Porphyrinringes und Entstehung von Bilinverbindungen zustande kommen kann. Derart wurde aus Ätioporphyrin Ätioglaukobilin dargestellt. Ob eine solche Ringöffnung nach Resorption im Körper oder auch bakteriell im Darm an Chlorophyllverbindungen vor sich gehen kann, ist bisher nicht beweisbar. Es scheint allerdings, als ob gerade bei der Bilirubinbildung aus Hämoglobin im Organismus die Eiweißkomponente von erheblicher Bedeutung ist. DUESBERG fand Anstieg der Bilirubinausscheidung wohl nach intravenöser Einspritzung von Hämoglobin, dagegen fehlte sie nach Hämatininjektion. EPPINGER berichtet, daß parenterale Chlorophyllzufuhr nicht von vermehrter Bilirubinausfuhr begleitet wird, und bei der komplizierten Struktur des Phorbirringes im Chlorophyll ist ein direkter Übergang in Bilirubin als unvorstellbar zu bezeichnen. Anders aber ist es, wenn man sich fragt, ob nicht auf irgendeiner Abbaustufe des Chlorophylls die Möglichkeit einer der Bilirubinbildung aus Häm in analogen Ringöffnung erfolgen könne, wobei derart es zum Auftreten von Pigmenten eines bilinoiden Types auch im Chlorophyllabbau kommen würde. Es sei hier diesbezüglich nur erwähnt, daß wir durch Untersuchungen LEMBERG's an Rotalgen die Fähigkeit der Pflanze, Farbstoffe vom Charakter der Gallenfarbstoffe zu bilden, kennengelernt haben. Von diesen an Proteide gebundenen Rotalgenpigmenten hat LEMBERG Phycobilin im Mesobilirubin und Dehydromesobilirubin übergeführt, sowie ein kennzeichnendes Zinksalz dargestellt. Ob allerdings diese Gallenfarbstoffbildung aus Chlorophyllverbindungen erfolgt, oder aus den ebenso in Pflanzen nachweisbaren Häminen und Porphyrinen, ist kaum zu entscheiden. Was die Bildung solcher Pigmente im Tierreich anbelangt, sei hier die fesselnde Arbeit der Gräfin VON LINDEN erwähnt, die 1903 das Schicksal verzehrten Chlorophylls im Raupendarm histologisch verfolgte. Sie beobachtete eine Resorption des Chlorophylls im Darm, wobei das Plasma der den Epithelüberzug des Darmes bildenden Zellen grüne Verfärbung annahm, während in den Zellkernen sich ein roter Farbstoff anhäufte. Dieses cellulär gebildete Pigment, das sich auch frei im Darmlumen kristallin nachweisen ließ, wurde von der Verfasserin als Umwandlungsprodukt des resorbierten Blattgrüns angesehen, und, da es Gallenfarbstoffreaktion gab, als ein möglicherweise in Gallenfarbstoff umgewandeltes Chlorophyllabbauprodukt betrachtet. Eine Klärung der Natur dieses Farbstoffes, vor allem die Abtrennung von Carotinen und Eiweiß ist jedoch nicht gelungen. Über das Auftreten roten Pigmentes im Harn nach Chlorophyllgenuß findet man im Schrifttum wiederholte Untersuchungen und Bestätigungen beim Menschen; GODINHO,

HOFSTETTER, KITAHARA, leider ohne ausreichende spektroskopische Überprüfung. FALTA und HÖGLER haben 1922 über Auftreten von Urobilinogenreaktion im Harn nach peroraler Chlorophyllzufuhr beim Lebergeschädigten berichtet. Wir selbst zogen sowohl menschlichen Normalharn wie Kaninchenharn nach Chlorophyllgenuß mit essigsäurem Äther aus; der säurefrei gewaschene Ätherauszug war schließlich schwach gelblich gefärbt, ohne daß sich spektroskopisch kennzeichnende Absorptionsbanden nachweisen ließen. Beim Ausschütteln des Ätherextraktes mit Salzsäure (5% bzw. 25% HCl) entstand allmählich ein roter bis rotvioletter Farbstoff, vor allem bei Belichtung aus der Leukostufe. Beim Kaninchen betrug die Absorption in HCl 486—501 $\mu\mu$, E.A. 685 $\mu\mu$ beg. Das etwaige Auftreten solcher Pigmente und die Frage ihres Zusammenhanges mit dem Chlorophyllabbau bedarf jedenfalls noch eingehender Klärung. Verarbeitung menschlichen Harnes in größeren Mengen nach Chlorophyllgenuß ergab außerdem, wie S. 636 beschrieben, das Auftreten einer allerdings sehr schwachen Absorption von etwa 662—674 $\mu\mu$, welche wir als Ausdruck der in Spuren im Harn vorgefundenen rotfluoreszierenden Abbaukörper des Chlorophylls betrachten möchten:

Über das Auftreten der BINGOLD-Reaktion (Pentdyopent) im Chlorophyllabbau beim Menschen ist nichts Sicheres bekannt.

Die biologische Wirkung von Chlorophyllverbindungen auf den tierischen und menschlichen Organismus.

Alle Chlorophylle und ebenso die Chlorin-Phorbil- und Porphyrinverbindungen des Chlorophylls besitzen auf Grund ihres methingebundenen Tetrapyrrolringes starke photodynamische Wirksamkeit, die wohl irgendwie mit ihrer Fluoreszenzfähigkeit in Zusammenhang steht. Bekanntlich hat Chlorophyll auch im lebenden Blatt diese Eigenschaft im U.V.-Licht Rotstrahlen auszusenden. KAUTSKY, der diese Fluoreszenz quantitativ beobachtete, stellte während der Phase der CO₂-Assimilation, d. h. während der Phase der Photosynthese Verminderung der Fluoreszenzintensität fest. Während nun das Chlorophyll in der lebenden Pflanze von größter Bedeutung für die Energieverwertung der Lichtstrahlen ist, zudem die Pflanze selbst bei recht intensiver Bestrahlung mit U.V.-Licht kaum Schädigung erfährt, gelang HAUSMANN 1908 der Nachweis, daß chlorophyllhaltige Blattextrakte sowie besonders kristallisiertes Chlorophyll auf Paramaecien genau wie Porphyrine photodynamisch schädlich wirken. Durch Zusatz von Chlorophyllpräparaten zu Erythrocyten vermochte HAUSMANN ferner bei Belichtung Hämolyse zu erzielen. KUEN und PÜRINGER bestrahlten rote Blutkörperchen unter Zusatz von Äthylchlorophyllid. Sensibilisierung geschah durch sichtbares Licht und im U.V.-Bereich auf Wellenlängen von 296 $\mu\mu$ aufwärts. Die gleiche Wirkung ergab Zusatz von Rochlorophylllösung aus Fliederblättern und Spinat für Wellenlängen von 280 bis 579 $\mu\mu$. Eine photodynamische Wirkung trat jedoch nur bei Gegenwart von Sauerstoff auf, ähnlich wie die sensibilisierende Eigenschaft des Hämatorporphyrins unter O₂-Abschluß trotz Belichtung nicht in Erscheinung treten kann. Der Photosensibilisierung fähig erwiesen sich übrigens auch Xanthophyll und Carotin. Eigenartigerweise blieb die photodynamische Wirksamkeit des

Carotins auch bei Sauerstoffabwesenheit erhalten, unterscheidet sich hierin demnach erheblich von Chlorophyll und Porphyrinverbindungen, die bei Belichtung nur freien Sauerstoff zu übertragen imstande sind. In der Pflanze sowie in chlorophyllhaltigen Organismen scheint (HERTEL) Chlorophyll sogar eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Bestrahlung herbeizuführen. HERTEL beobachtete, daß chlorophyllhaltige *Hydra viridis* bei Bestrahlung mit der Magnesiumlinie $280 \mu\mu$ weit weniger empfindlich reagierte, als die farblose *Hydra grisea* und *Hydra fusca*. Ähnliche Schutzwirkung durch Chlorophyll hat GICKLHORN beobachtet. Demnach kann Chlorophyll auch als Lichtschuttpigment wirken, doch dürfte dies vor allem nur dort von Bedeutung sein, wo Chlorophyll als Katalysator der Photosynthese aktiv an biologischen Stoffwechselvorgängen des Organismus beteiligt ist. Beim Tier hat GUERRINI experimentell durch Einspritzung von Chlorophyllösungen in die Vene und nachfolgende Belichtung erhebliche intravasale Hämolyse der Erythrocyten an Albinoratten beobachtet. Von Abbauverbindungen des Chlorophylls haben QUIN, RIMINGTON und ROETS Phylloerythrin als Porphyrin auf seine Fähigkeit zur Erzeugung von Lichtkrankheit untersucht. Typische Zeichen der Lichtüberempfindlichkeit wurden beim Schaf schon durch Einspritzung von nur 40 mg dieser Substanz unter dem Symptomenbild der Lichtkrankheit hervorgerufen. Da große Phylloerythrinmengen im Kot von Schafen sich fanden, welche von der Lichtkrankheit Südafrikas Geldikopp befallen waren, zogen die Verfasser Phylloerythrin als ursächlichen photodynamischen Faktor dieser mit nachfolgendem schwerem Ikterus verlaufenden Photosensibilisierung in Erwägung. THEILER hatte 1918 zudem nachgewiesen, daß *Tribulus*vegetation auf dem Feld unter gewissen Voraussetzungen zum Ausbruch dieser Krankheit führen könne. Lichtkrankheit wird auch vom Hyperizin des *Hypericum crispum* erzeugt, das besonders weißen Schafen gefährlich wird. Allerdings hat der photodynamisch hochwirksame Farbstoff wohl nichts mit den Porphyrinen des Blutfarbstoffes oder der Chlorophylle zu tun, sondern scheint mit dem Mycoporphyrin der Pilze identisch zu sein (FISCHER und HESS). Auch das Fagopyrin, welches die Buchweizenkrankheit hervorruft (Fagopyrismus), sowie der Lachnanthesfarbstoff, der in Kalifornien bei weißen Schafen zum Verlust der Hufe führt (MASON, CORNVILLE und ZISKIND) haben keine Beziehung zum Chlorophyllabbau. Beim Menschen wird eine durch Sonnenwirkung entstehende Hauterkrankung *Dermatitis striata bullosa* von KITCHEVATZ in einer besonderen Art von Chlorophyllabsorption durch die Haut erklärt. Er beobachtete bei Menschen, die an solcher im Anschluß an Sonnenbäder auftretenden Dermatoze erkrankten, daß Chlorophyll in geeigneter Lösung auf die Haut gebracht (Alkohol), im Gegensatz zur Haut des Gesunden die Epidermis durchdrang und im Stratum corneum zur Ablagerung gelangen konnte, wobei sogar die Chromatophoren der Chlorophyllspeicherung fähig waren. Von dieser Art der exogenen Sensibilisierung wird zuweilen auch therapeutisch Gebrauch gemacht. Erwähnt sei die Behandlungsweise A. VERSARIS bei *Alopecia areata*; der die Wirkung von U.V.-Bestrahlungen durch Auftragen von Chlorophylllösung auf die erkrankten Stellen erhöhte bzw. modifizierte. Er gab an, erhebliche Wirkungsverbesserung erzielt zu haben. DUPONT und DUHAMEL injizierten Na.-Chlorophyllat in der Menge von 1—100 mg intravenös oder in die Tumoren bei Carcinomerkranken. GALATZ verwendete

Chlorophyll auch in Pastenform. Sie fanden hiernach gebessertes Befinden. Die Tumoren wurden angeblich kleiner oder seien nicht größer geworden, auch wurde Bestrahlung besser vertragen.

Zur Behandlung von Lymphknotentuberkulose wurde von französischen Autoren Einspritzung von Chlorophyllformaldehydlösung vorgenommen. Doch haben alle diese Behandlungsarten vor allem lokale Gewebsreaktion zum Ziel.

Andere, auch tierexperimentelle Untersuchungen der Chlorophyllwirkung sind von der theoretischen Überlegung ausgegangen, daß im Chlorophyll doch der gleiche Stamm-Porphyrinkern enthalten sei, wie im Hämin des Blut- und Muskelfarbstoffes der Vertebraten. Vor allem BÜRGI hat experimentell als erster die Chlorophyllwirkung auf die Regeneration des Blutfarbstoffes beim künstlich durch Aderlaß sowie beim durch chemische, bluthämolyisierende Mittel anämisch gemachten Tier untersucht. Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwandt, die anfangs ein gekauftes, aber schlecht vertragenes Chlorophyllpräparat, späterhin Phäophytin sowie selbst hergestelltes, 90% reines Chlorophyll erhielten. BÜRGI mit TRACZEWSKI (1919) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß durch Chlorophyllgabe eine deutliche Verkürzung der zur Wiederherstellung des roten Blutbildes notwendigen Zeit erfolge; dies wurde sowohl für Aderlaß- wie für Phenylhydrazinanämisierung festgestellt. Die mittlere zur Wiedererreichung des normalen Blutbildes notwendige Zeitdauer betrug nach ausgiebigem Aderlaß beim Kontrolltier 4—5 Wochen, sie sank durch Phäophytin-gabe auf etwa 3 Wochen ab. Es wurde auch eine gewisse Abhängigkeit von der Dosierungsgröße bemerkt, da größere Mengen schnellere Regeneration zu bewirken schienen. Gaben unter 0,1 g Chlorophyll waren wirkungslos. Desgleichen konnte die durchschnittliche Regenerierungszeit des Blutes bei Phenylhydrazinanämie von 3 Wochen beim Kontrolltier auf etwa 2 Wochen durch Chlorophyllbehandlung reduziert werden. Analoge Verbesserung der Blutbildungszeit ergab die Eisenbehandlung der Versuchstiere. Der beste Behandlungserfolg jedoch wurde mit einer kombinierten Eisenchlorophylltherapie erhalten. Unter solcher Darreichung von Eisen und Chlorophyll war die Wiederherstellung des normalen roten Blutbildes beim Aderlaßkaninchen bereits nach 10 Tagen erfolgt. Ferner bemerkten BÜRGI und TRACZEWSKI, daß bei dieser kombinierten Behandlungsform die notwendigen Chlorophyll- oder Phäophytinmengen relativ niedriger gehalten werden konnten. GRIGORIEW, ein Schüler BÜRGIS, beobachtete angeblich sogar beim gesunden, nur wenig oder gar nicht anämischen Kaninchen mit relativ konstantem rotem Blutbild nachweisbare Hämoglobinvermehrung nach Chlorophyll-(Phäophytin-)Gabe, die wiederum am deutlichsten bei gleichzeitiger Darreichung von Eisen und Phäophytin in Erscheinung trat. Diese Versuche BÜRGIS und seiner Schule sind in der Folge wiederholt überprüft worden. ZIH fand, daß beim Kaninchen nach Übergang von Grünfutterperiode zu chlorophyllfreier Ernährung ein Absinken des Bluthämoglobingehaltes eintrat, während Chlorophyllzufuhr deutlich erythropoetisch wirkte. Ratten zeigten diese Chlorophyllwirkung nur bei gekochtem Gemüse. SCOTT beobachtete Verhinderung der Anämieentwicklung bei wiederholtem Aderlaß an Ratten, wenn sie Chlorophyll erhielten. HUGHES und LATNER (1936) machten durch wiederholte Blutentnahmen Kaninchen bis auf etwa $\frac{2}{5}$ ihres ursprünglichen normalen Bluthämoglobingehaltes anämisch und behandelten sie mit peroralen Chlorophyllgaben in

drei Versuchsreihen. Die erste erhielt 0,33 g, die zweite 0,05 und die dritte nur 0,015 g. Sie bemerkten bei den hohen Dosen reinen Chlorophylls keine Wirkung auf die Geschwindigkeit der Hämoglobinbildung, andererseits waren kleine Dosen durchaus wirksam. Dagegen erwiesen sich vom Rohchlorophyll sowie Rohphäophytin sowohl kleine wie große Mengen als förderlich. Wurde Rohphäophytin injiziert, erfolgte keine nachweisbare Wirkung. Die Verfasser erörterten deshalb, ob reines Chlorophyll in großen Dosen nicht eine toxische Wirkung am Knochenmark entfalten könne. Ihre Anschauung, daß Chlorophyll erst nach einem gewissen Abbau im Darm in seinen Bruchstücken für den Hämoglobinaufbau verwendbar sei, erscheint auch heute vertretbar, da die direkte Verwendung des Chlorophylls im Stoffwechsel zur Häminbildung undenkbar ist. Es ist deshalb die Verwertbarkeit des Chlorophyllmoleküls für den tierischen Organismus sicher von der Fähigkeit weitgehenden Abbaues vor allem im Magen-Darmkanal im großen Maß abhängig. Zweifellos sind die einzelnen Tierarten untereinander, wie dargelegt, besonders wohl nach der Art ihrer Ernährungsgewohnheit und der Form ihres Magen-Darmtraktes in Anpassung an die Ernährungsbedingungen, in dieser Fähigkeit zum Chlorophyllabbau sowohl quantitativ wie qualitativ recht erheblich unterschieden. Hierbei dürfte bei den Vertebraten vor allem der chlorophyllgewohnte Wiederkäuer am besten der Blattgrünverwertung angepaßt sein. Eine deutliche hämopoietische Wirkung von Chlorophyllabbauverbindungen, die aus Rindermagen erhalten waren, haben ROTHEMUND, McNARY und INMAN bei normalen Ratten und solchen mit Anämie durch mangelhafte Ernährung, sowie Kaninchen und Meerschweinchen in Verfütterungsversuchen festgestellt. Alle diese Befunde lassen doch wohl den Schluß zu, daß die Chlorophyllwirkung um so sicherer erwartet werden kann, je weiter der Abbau des ursprünglichen Chlorophyllmoleküls vor sich gegangen ist, es kommt hinzu, daß in dieser Hinsicht auch die Löslichkeitsbedingungen sich verbessern. Ähnliche Verhältnisse scheinen beim Menschen zu gelten. PATEK stellte fest, daß Chlorophyll, allein verabfolgt, sich bei Anämien manchmal nicht als sicher wirksam erwies, er kam aber doch zu der Anschauung, daß *der menschliche Organismus in der Lage sei, exogene Pyrrolverbindungen vom Typ der Chlorophylle zu verwerten*. Hierbei war es gleichgültig, ob das Chlorophyll peroral oder parenteral zugeführt wurde. Zur parenteralen Behandlung wurde Chlorin sowie Chlorophyllnatrium verwandt. Beim Menschen scheint ebenfalls die kombinierte Chlorophyll-eisenbehandlung eine größere hämopoietische Aktivität hervorzurufen, als die Behandlung mit Eisen oder Chlorophyll allein. Die von PATEK verabreichten Chlorophyllmengen betragen täglich etwa 0,7—1 g. Chlorophyllnatrium: Eisen wurde als Ferrum citricum je 0,1 g intramuskulär (und peroral) verabfolgt.

BÜRGI hat wohl als erster die Ansicht vertreten, daß Chlorophyll pharmakologisch für den tierischen oder menschlichen Organismus weniger als Pyrrolträger etwa für den Häminaufbau von Bedeutung sei, als daß es weiterhin eine Reihe verschiedener, auch allgemeiner Wirkungen entfalten könne. Nach BÜRGI besitzt Chlorophyll eine deutliche Wirkung auf das Herz, die er zudem experimentell bei Einspritzung von Chlorophyllsalzen beobachtete und als „leichte Digitaliswirkung“ schilderte. Er empfahl deshalb, auf Grund günstiger Erfolge bei Herzkranken arteriosklerotischer und anderer Genese Behandlung mit dem

nach seinem Verfahren hergestellten Chlorophyllpräparat Chlorosan. Leider enthält Chlorosan nach BÜRGI eine ganze Reihe von Beimengungen (Lipoide, gelbe Pigmente u. a.), die zweifellos einen um so beachtlicheren Einfluß auf die Gesamtwirkung des Präparates ausüben dürften, als auch das Chlorophyll selbst durch die Art der Herstellung (Eindampfen) Veränderungen erleiden mag; außerdem enthält Chlorosan Eisen. Diese Herzwirkung des Chlorophylls ist von verschiedenen Untersuchern später nachgeprüft worden. MIYADERA fand deutlichen Einfluß auf die Herztätigkeit im Sinne einer verbesserten Arbeitsleistung bei Auftreten mäßiggradiger Bradykardie. RENTZ stellte am STRAUB- Herzen fest, daß diese Wirkung durch erheblich verdünnte Chlorophylllösungen hervorgerufen wird und in einer myogen bedingten Verbesserung der Herzleistung besteht, da die Wirkungsweise von am sympathischen oder parasympathischen Nervensystem angreifenden Medikamenten keine Veränderung erfuhr. Konzentriertere Chlorophylllösungen ($1/1000$ — $1/2000$) scheinen dagegen lähmend auf das extrakardiale Nervensystem zu wirken, wobei außerdem Unregelmäßigwerden der Herzaktion feststellbar wurde.

Auf das isolierte Froschgefäß wirkte Chlorophyll stark erweiternd. Gleichzeitig jedoch bestand ausgesprochene Adrenalinempfindlichkeit im Sinne einer Sympathicussensibilisierung. An der Kaninchenaorta, bei geringen Dosen, trat Tonuserhöhung auf. Kleine Chlorophyllmengen führten zu Blutdruckerhöhung, bei erweiterten Nieren- und Darm-, aber verengten Beingefäßen. Durch größere Chlorophyllmengen trat jedoch ausgesprochene Blutdrucksenkung ein. Die Atmung wurde durch Chlorophyll nur wenig verbessert. Nach Auffassung von RENTZ besteht zweifellos eine nervöse Affinität des Chlorophylls etwa zum vegetativen Nervensystem in der Sensibilisierungsfähigkeit der motorisch-sympathischen Nervenendigungen am Uterus und am Froschgefäß deutlich nachweisbar. Aber auch am Muskel scheint Chlorophyll direkt wirksam zu sein, da nach GORDONOFF und KITAMURA ermüdeten Muskel durch Chlorophyllzusatz wieder zuckungsfähig wird.

BÜRGI berichtete ferner über Anregung der Darmperistaltik durch Chlorophyll. Diese Darmwirkung wurde von RENTZ experimentell bestätigt. Kleinere und mäßig große Chlorophyllkonzentrationen verbesserten deutlich den Darmtonus, während durch große Dosen Verminderung bis zur Lähmung erfolgte. Diese Beobachtungen sind insgesamt vor allem insoweit bedeutungsvoll, als sie Analogien zum pharmakologischen Verhalten der Pyrrrole und Porphyrine aufweisen. Die Förderung der Darmperistaltik durch Porphyrine ist seit REITLINGER und KLEE wiederholt festgestellt worden. RABBENO hat über Herzwirkung von Pyrrolen und Pyrrylalkylketonen eingehende Untersuchungen veröffentlicht. Er hat ferner experimentell beobachtet, daß Pyrrrole und Pyrrolderivate (Pyrrylalkylketone) sehr ausgesprochene Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem besitzen. So waren sie imstande, Hypothermie hervorzurufen, und wirkten antipyretisch, häufig verbunden mit dem Auftreten von narkotischen und toxischen Symptomen. Die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems wurde vermindert bis zur Lähmung im Sinne der Narkose, wobei die höheren Zentren zuerst ergriffen waren. Diese reversible Lähmung durch Pyrrrolverbindungen wurde von einem Stadium gesteigerter nervöser Erregbarkeit begleitet, wie dies für alle Narkotica bekannt ist. REZAK beschrieb Pyrrol-

epilepsie, die experimentell jedoch nur bei portaler Pyrrolinjektion auftrat. Eine Beobachtung LARSENS weist ebenfalls darauf hin, daß Chlorophyll als Ausdruck seiner Pyrrolstruktur neurovegetative Wirkung besitzt. Er fand nämlich, daß beim Kaninchen die Adrenalinwirkung auf den Blutzucker durch größere Mengen Chlorophyll (145 mg je kg) verhindert wird. Bei intravenöser Darreichung erhielt er das gleiche Phänomen schon mit 65 mg Chlorophyll. Die Feststellung KOENIGSFELDS einer Steigerung des Stoffwechselumsatzes durch Chlorophyll könnte man vielleicht ebenfalls mit als Ausdruck neurovegetativer Stoffwechselstimulierung ansprechen. Es sei hier nur erwähnt, daß ähnlich an der Wirkung der Porphyrine als Tetrapyrrole auf das zentrale, vor allem vegetative, aber auch das periphere Nervensystem nicht nur auf Grund des klinischen Krankheitsbildes der Porphyrinen kein Zweifel mehr bestehen kann (J. Th. BRUGSCH).

Als eine weitere Chlorophyllwirkung wird Vermehrung der Leukocyten und Thrombocyten angegeben. RENTZ beobachtete beim Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von nur 0,001 g Chlorophyll je kg eine Steigerung der Thrombocytenzahl bis um 86%. Nach 0,1 g sogar eine solche von 226%, die über mehrere Tage anhielt. 0,04 g riefen Leukocytose hervor, bei der sämtliche Elemente des weißen Blutes etwa gleichsinnig vermehrt nachweisbar waren. Selbst die Wirkung von Chlorophyll auf das rote Blutbild wird derart von verschiedenen Untersuchern zum mindesten teilweise für unspezifische Knochenmarkaktivierung erklärt (BÜRGI), zumal sie durch kleinere Chlorophyllmengen bessere Wirkung auf das rote Blutbild erzielten als durch größere (HUGHES und LATNER). Jedoch muß hier zur Erklärung mit die Möglichkeit der Verwendung nicht genügend gereinigter und toxische Beimengen enthaltender Präparate in Betracht gezogen werden.

Beeinflussung des Calciumumsatzes im Sinne einer Kalkretention bei chlorophyllreicher Diät wird von DARBY und MALLON berichtet. Dagegen scheint die von GORDONOFF und AMAKAWA beschriebene diuretische Wirkung intravenös verabfolgter Chlorophylllösungen eher eine unspezifische Reaktion, zumal sie erst bei Einspritzung subletaler Mengen deutlich war.

Die Übertragung all dieser, größtenteils experimentell gewonnener Erkenntnisse auf klinisch-therapeutische Probleme scheint jedoch auf nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten zu stoßen. Zwar haben sich für die Verwendung der pharmazeutischen Chlorophyllpräparate eine Reihe von Indikationen eingebürgert: etwa als Tonikum und als Analeptikum, oder gegen Asthenie, hohen Blutdruck (CURTI), Toxämie, Arteriosklerose, Kachexie (SCHWEITZER) u. a.; man muß sich aber doch darüber im klaren sein, daß *unsere Kenntnis vom Schicksal des Chlorophylls beim Menschen selbst bei peroraler Verabreichung noch verhältnismäßig wenig ausreichend geklärt ist*. Zudem liegt die Annahme nahe, daß die Resorption im Darm vom Grad der erreichten Abbaustufe im hohen Grade abhängt und hiervon wieder die Wirkung im Organismus. Etwas anders stünde es natürlich bei der Injektionsbehandlung mit reinen Chlorophylllösungen, doch dürfte auch hier die Chlorophyllwirkung auf die neuro vegetativen Funktionen etwa eine weit komplexere sein, als im verhältnismäßig leicht übersehbaren Tierversuch. Andererseits ist die Kenntnis des etwaigen Chlorophyll-

abbaues oder die Ausscheidung als Pigment in oder aus dem menschlichen Organismus noch nicht geklärt.

Volksglauben bringt das Blattgrünpigment als „Träger der Sonnenenergie“ gern mit Wachstumswirkung und natürlicher Heilkraft in Verbindung. Dies nicht zuletzt dürfte psychologisch mit eine Ursache für das Vorhandensein so vieler chlorophyllhaltiger Präparate auf dem medizinischen Markte sein. Aber die Klinik wird nicht umhin können, sich mit der Bedeutung eines natürlichen Pigmentes, das ein Tetrapyrrolsystem in einer so verhältnismäßig leicht und billig erhaltbaren Form darstellt, eingehender zu befassen. Selbst wenn die perorale Verwertungsmöglichkeit für den menschlichen Organismus, wenigstens teilweise, weitgehend von der Stufe des Abbaues der Chlorophyllverbindung abzuhängen scheint. Wie und wie weit diese Verwendung erfolgreich möglich sein wird, werden spätere Untersuchungen lehren müssen. Jedenfalls haben wir es als unsere Aufgabe betrachtet, ein Arbeitsgebiet zu umgrenzen, das für den Physiologen und Kliniker noch wichtige Erkenntnisse bieten mag.

XIII. Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens.

Von

F. SCHELLONG-Heidelberg

(mit einem Beitrag von Dr. A. BUCKEL-Berlin).

Mit 68 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
A.	Konstruktive Darstellung des Vektors aus dem Elektrokardiogramm	659
B.	Die Methode der Vektordiagraphie	662
I.	Entwicklung der Methode	663
1.	Ableitung des Vektordiagramms aus einer Frontalebene	663
2.	Beziehungen zwischen Vektordiagramm und seinen Komponenten-Elektrokardiogrammen; Bestimmung der Umlaufrichtung	664
3.	Räumliche Darstellung des Vektordiagramms durch Ableitung aus zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen	665
4.	Stereoskopische Darstellung des Vektordiagramms	667
II.	Zur klinischen und physikalischen Begründung der Methode	670
1.	Thorakale Ableitung und Extremitätenableitung	671
2.	Rechtwinklige Ableitung und Dreiecksableitung	673
3.	Zur Empirie der vektordiagraphischen Methode	679
a)	Über Reproduzierbarkeit der Vektordiagramme	680
b)	Über die stereoskopische Darstellung	682
III.	Technik der Methode	686
1.	Der Siemens-Vektordiagraph (von Dr. A. BUCKEL-Berlin)	686
2.	Die Aufnahme der Vektordiagramme	692
C.	Ergebnisse der klinischen Vektordiagraphie	693
I.	Das normale Vektordiagramm	695
1.	Normale Herzlagen und Steillagen	695
a)	Die QRS-Schleife	695
b)	Die T-Schleife und ihre Lagebeziehungen zur QRS-Schleife	706
c)	Deutung des normalen Vektordiagramms	708
2.	Querlagen des Herzens	711
II.	Pathologische Vektordiagramme	719
1.	Änderungen bei der Ausbreitung der Erregung (Allodromie)	719
2.	Änderungen beim Aufhören der Erregung (Allolegie)	724
3.	Nicht lagebedingte Links- und Rechtstypen	726
4.	Änderungen von ST mit Nomologie	731
5.	Vektordiagramme bei Myokardinfarkt	735
6.	Vektordiagramme von Extrasystolen	737
III.	Vektordiagramme bei Extremitätenableitung	739

Literatur.

- BÜCHNER, WEBER u. HAAGER: Coronarinfarkt und Coronarinsuffizienz. Leipzig 1935.
- BURGER, R.: Die Hypertrophie der Herzkammern und das Ekg. *Z. klin. Med.* **102**, 603 (1925).
- EINTHOVEN, FAHR u. DE WAART: Über die Richtung und die manifeste Größe der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluß der Herzlage auf die Form des Ekg. *Pflügers Arch.* **150**, 275 (1913).
- FRÖHLICH, R.: Zur Frage der elektrischen Herzachse. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 251 (1938).
- GUCKES, E.: Zur Technik der zwei- und dreiphasischen Darstellung des menschlichen Herzvektors. *Z. exper. Med.* **104**, 705 (1939).
- HOLLMANN, H. E. u. W. HOLLMANN: Neue elektrokardiographische Untersuchungsmethoden. II. Die dreiphasische Vektordarstellung der Potentialresultanten des Herzens. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 546 (1937). — *Z. Instrumentenkde* **57**, 147 (1937).
- — Das EINTHOVENSCHE Dreiecksschema im Vergleich zu anderen Ableitungsschemen. *Arch. Kreislaufforsch.* **3**, 191 (1938).
- — Das EINTHOVENSCHE Dreiecksschema als Grundlage neuer elektrokardiographischer Registriermethoden. *Z. klin. Med.* **134**, 732 (1938).
- KLINK, H.: Muskelhyperplasie der Herzkammern, Herzlage und Ekg. *Z. klin. Med.* **123**, 687 (1933).
- KOCH-MOMM, E.: Die Ungültigkeit des EINTHOVENSCHEM Dreieckschemas für das Ekg. *Z. Kreislaufforsch.* **25**, 513 (1933).
- Läßt sich eine Hypertrophie aus dem Ekg diagnostizieren? *Med. Welt* **1935**, 1219.
- KORTH u. PROGER: Untersuchungen über die klinische Bedeutung der Verschiebung der elektrischen Achse nach links im Ekg. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **170**, 516 (1931).
- — Über die klinische Bedeutung der Linksachsenverschiebung im Ekg auf Grund von Nachuntersuchungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 578 (1931).
- LEWIS, TH.: The spread of the excitatory process in the vertebrate heart. *Philos. Trans. roy. Soc. Lond.* **207**, 221 (1916).
- MANN: A method of analyzing the Ekg. *Arch. int. Med.* **25**, 283 (1920).
- SAVJALOFF: Methode der stereometrischen Elektrokardiographie. *Z. Kreislaufforsch.* **21**, 705 (1929).
- SCHELLONG, F.: Elektrokardiographische Diagnostik der Herzmuskelerkrankungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **48**, 288 (1936).
- Ziele und Wege der Ekg-Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1537.
- Vektordiographie des Herzens als klinische Methode. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 453.
- HELLER u. SCHWINGEL: Das Vektorgramm; eine Untersuchungsmethode des Herzens. I. Mitt. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 497 (1937).
- u. SCHWINGEL: II. Mitt. Über die Bedeutung von Knotungen in der Anfangsschwankung des Ekg, erklärt durch das Vektordiagramm. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 596 (1937).
- — u. HERMANN: III. Mitt. Die praktisch-klinische Methode der Vektordiographie und das normale Vektordiagramm. *Arch. Kreislaufforsch.* **2**, 1 (1937).
- u. STETZER: Das Digitalis-Ekg; Grundsätzliches über die Deutung des menschlichen Ekg. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1785.
- SCHLOMKA: Zur Bewertung der sog. Überwiegungskurven des Ekg. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 564.
- TRENDELENBURG, W.: Einige klinisch wichtige Fragen der Elektrokardiographie. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1503.
- UHLBRUCK: Die Klinik der Koronarerkrankungen. *Erg. inn. Med.* **55**, 438 (1938).
- WEBER, A.: Die Elektrokardiographie, 1. Aufl. Berlin 1926.
- Die Elektrokardiographie, 3. Aufl. Berlin 1937.
- Die klinische Bedeutung der Veränderungen von ST und T im Extremitäten-Ekg. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 430.
- WENS, G.: Beitrag zur Frage der sog. Überwiegungskurven im Ekg. *Z. Kreislaufforsch.* **24**, 406 (1932).

A. Konstruktive Darstellung des Vektors aus dem Elektrokardiogramm.

Wenn sich bei der Systole des Herzens die Erregung über die Kammern ausbreitet, entstehen Potentialdifferenzen dadurch, daß sich die jeweils schon erregten Herzmuskelteilchen „elektrisch negativ“ zu den noch ruhenden verhalten. Von der Körperoberfläche ableitbar ist für *jeden Augenblick* der Herztätigkeit eine Resultante aller *in diesem Augenblick* im Herzen und um das Herz vorhandenen Spannungsdifferenzen, nämlich die „manifeste resultierende Potentialdifferenz“.

EINTHOVEN hat in seinem bekannten Dreieckschema gezeigt, wie man durch zwei oder drei Extremitätenableitungen die resultierende Potentialdifferenz *nach ihrer Größe und Richtung*, also den *resultierenden Vektor*, bestimmen kann. Indem er nämlich annimmt, daß das Herz als materieller Punkt in einer homogenen Masse liegt und die Abstände des Herzens von den drei Ableitungsstellen gleich groß sind, betrachtet er die Ableitungsstellen rechter Arm—linker Arm—Beine als gleichseitiges Dreieck und errechnet den jeweiligen Vektor auf eine Weise, die wir an der EINTHOVEN entnommenen Abb. 1 veranschaulichen wollen.

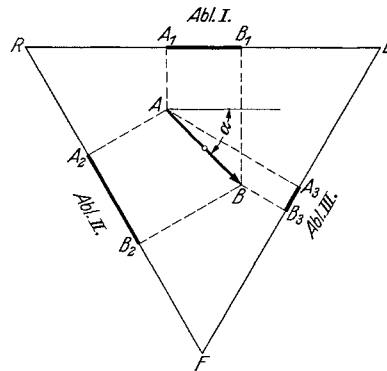


Abb. 1. Dreieckschema nach EINTHOVEN.

Das gleichseitige Dreieck RLF stelle die Ableitungsfigur rechter Arm—linker Arm—Füße dar. Im Mittelpunkt dieses gleichseitigen Dreieckes liege das Herz. In einem gegebenen Augenblick der Herztätigkeit entstehe aus allen augenblicklichen Spannungsdifferenzen der manifeste Vektor, dessen Größe AB sei, dessen Richtung durch den Winkel α zur Horizontalen bestimmt sei. Die in jeder Ableitung manifeste Potentialdifferenz stellt sich dar als Projektion des Vektors AB auf die betreffende Ableitungslinie: in Ableitung I als Spannung vor der Größe $A_1 B_1$ in der Ausschlagsrichtung von A_1 nach B_1 , entsprechend in Ableitung II als Spannung $A_2 B_2$, in Ableitung III als Spannung $A_3 B_3$ in den Ausschlagsrichtungen von A_2 zu B_2 und von A_3 zu B_3 .

Nach dieser Darstellung läßt sich nun umgekehrt *der Vektor konstruieren*, wenn die Potentialdifferenzen von nur zwei Ableitungen eines gegebenen Augenblickes bekannt sind: wenn etwa auf der Höhe der R-Zacke in Ableitung I eine Potentialdifferenz von der Größe $A_1 B_1$ verzeichnet wird, so hat man durch gleichzeitige Aufnahme der Ableitung III die synchrone Potentialdifferenz zu bestimmen (in diesem Falle $A_3 B_3$), hat beide Spannungen als Strecken auf zwei Schenkeln eines Winkels von 60° abzutragen, in den Endpunkten der Strecken Senkrechte zu errichten, um durch die Schnittpunkte dieser Senkrechten den Vektor AB zu erhalten.

Indem man nun diese geometrische Konstruktion an *mehreren* Punkten eines Ekg in zwei Ableitungen durchführt, erhält man die zugehörigen Vektoren und damit einen Einblick in die Änderung des Vektors während eines Herzschlages.

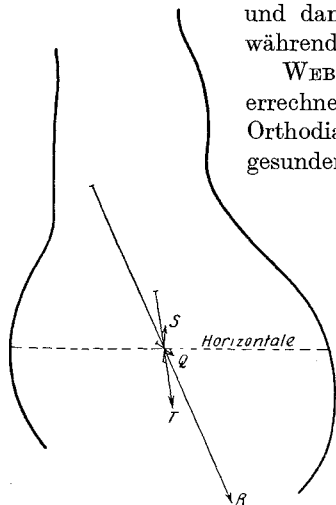


Abb. 2. Orthodiagramm mit eingezeichneten Vektoren für Q, R, S und T. (Nach WEBER.)

WEBER (1) hat ein solches Beispiel gegeben und die errechneten Vektoren zur größeren Anschaulichkeit in das Orthodiagramm des betreffenden Menschen (eines herzgesunden Mannes) eingetragen (Abb. 2). Es handelt sich um die Vektoren, die der QRS- und T-Zacke der Ableitung II entsprechen. Die Größe der eingezeichneten Pfeile entspricht der Größe des manifesten Wertes, und zwar ist 1 cm Pfeillänge = $\frac{1}{10}$ Millivolt Spannung. Der Pfeilschwanz ist dem Schwerpunkt der Erregung zugekehrt, der Pfeil kommt also aus dem Erregungsgebiet heraus. Zur Zeit von Q ist der Vektor klein und kommt aus einem Erregungsgebiet, das rechts und basiswärts gelegen ist¹. Der R-Vektor ist der größte, seine Spitze ist gegenüber Q nach rechts gewandert, der S-Vektor zeigt in die Gegend der Herzbasis.

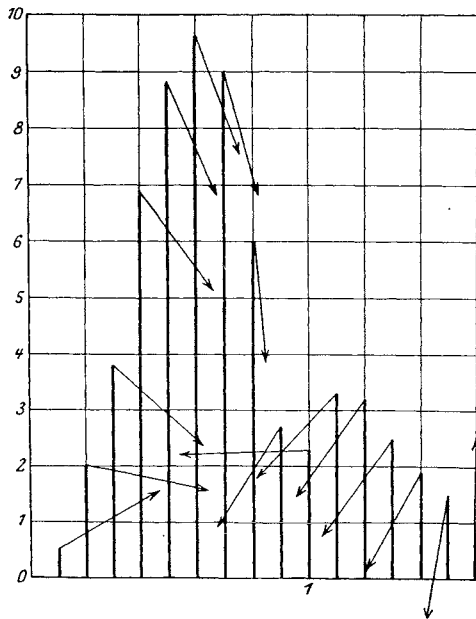


Abb. 3. Änderung der Richtung der Potentialdifferenz (Pfeile) während QRS. Ordinate: Manifeste Werte der Potentialdifferenzen. (Nach WEBER.)

Einen genauen Einblick in die Änderung des Vektors während der QRS-Zacke des Ekg erhält man, wie WEBER (1) zeigte, wenn man alle $\frac{1}{250}$ Sekunden die Größe und Richtung der manifesten Spannung bestimmt und wie in Abb. 3 auf Millimeterpapier einträgt derart, daß auf der Abszisse die Zeit, auf der Ordinate der manifeste Wert angegeben wird, und die an der Spitze der Ordinate angefügten Pfeile die *Richtung* des Vektors zeigen. Man erkennt, daß der Vektor eine Drehung im Sinne des Uhrzeigers ausführt, wenigstens bis zur Zeitmarke 1, von da ab bildet er in diesem Fall eine kleine Schleife vor der Wiedererreichung des Nullpunktes.

Die Darstellung der Größe und Richtung der resultierenden Potentialdifferenz nach dem Dreieckschema ist mehrfach zur Beantwortung klinischer Fragestellungen herangezogen worden. EINTHOVEN hat den *Einfluß der Atmung* auf den Winkel α studiert. Er fand, daß bei tiefer

¹ Rechts und links = rechte und linke Körperseite.

Einatmung der Winkel α zur Zeit der R-Zacke deutlich größer ist als bei Ausatmung, d. h. der Vektor für die R-Zacke ist im Inspirium mehr vertikal gerichtet als im Exspirium. Auch für den T-Vektor hat EINTHOVEN eine derartige Richtungsänderung gezeigt; auf seine Schlüsse aus der Größenänderung der resultierenden Potentialdifferenz gehe ich hier nicht ein. LEWIS hat in gleicher Weise den Vektorenverlauf bei Schenkelblock konstruiert.

MANN hat unseres Wissens zuerst den Vektorenverlauf dadurch in anschaulicher Weise dargestellt, daß er die *Vektoren von einem Nullpunkt* ausgehen ließ

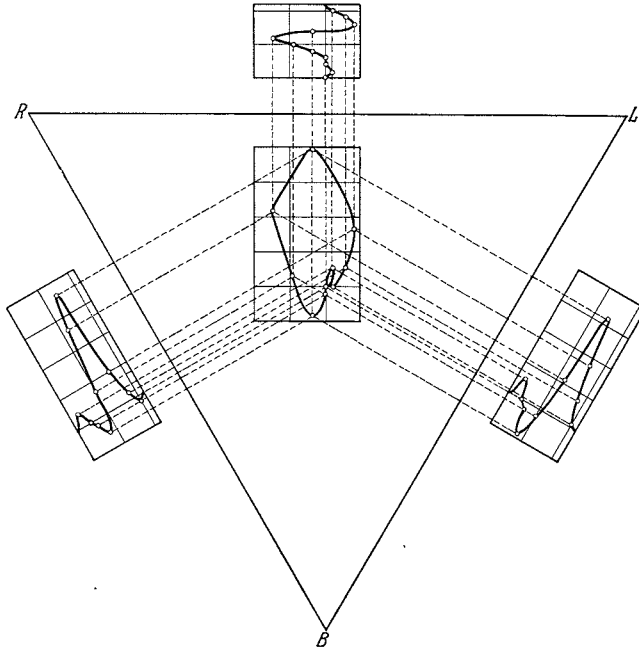


Abb. 4. Monokardiogramm nach MANN.

und ihre Endpunkte zu einer Kurve verband. Die Abb. 4 zeigt eine solche Darstellung von MANN. Man erkennt hier die *ellipsenähnliche Form* der Kurve, die er als „Monokardiogramm“ bezeichnet. Da er aber die einzelnen Elektrokardiogramme in falscher Richtung an das gleichseitige Dreieck angelegt hat, muß man sich das resultierende Monokardiogramm richtigerweise im Spiegelbild und auf den Kopf gestellt denken. Dann ergibt sich die richtige Drehung des Vektors im Sinne des Uhrzeigers und der richtige Verlauf der Kurve der „QRS-Schleife“ zuerst nach unten und dann nach oben über die S-Zacke der Ableitungen II und III zurück zum Nullpunkt. Auch die Elektrokardiogramme mit Linksüberwiegen und Rechtsüberwiegen wurden von MANN in seine Untersuchungen einbezogen.

Genauer hat sich BURGER mit dem Vektorenverlauf bei Überwiegenkurven befaßt. Er ermittelte insbesondere die Lageverhältnisse der „elektrischen Achsen“ zu der anatomischen Herzachse. Dabei ergab sich unter anderem die sehr wesentliche Feststellung, daß bei *Hypertrophie der linken Herzkammer* das „Feld der elektrischen Achsen“ für QRS vorwiegend links der anatomischen

Herzachse liegt und daß die elektrische Achse *entgegen dem Sinne des Uhrzeigers* rotiert, wie es Abb. 5a zeigt. Bei überwiegender *Hypertrophie der rechten* Herzkammer dagegen liegt das Feld der elektrischen Achsen rechts von der anatomischen Herzachse, der Vektor dreht sich *in Uhrzeigerrichtung* (Abb. 5b).

Von MANN und von BURGER ist schon daran gedacht worden, daß man durch eine *räumliche Darstellung* der Vektoren klarere Aufschlüsse erhalten müßte. Der Weg der „stereometrischen Elektrokardiographie“ ist dann von SAVJALOFF begangen worden. Zur frontalen Ableitung benutzte er die Arme und ein Bein, zur horizontalen Ableitung setzt er kleine Elektroden in gleichem gegenseitigem Abstand auf den Thorax auf, nämlich zwei auf die Vorderfläche, die dritte auf die Wirbelsäule. Aus den so erhaltenen Elektrokardiogrammen errechnet er die Lage des Winkels α im Raum.

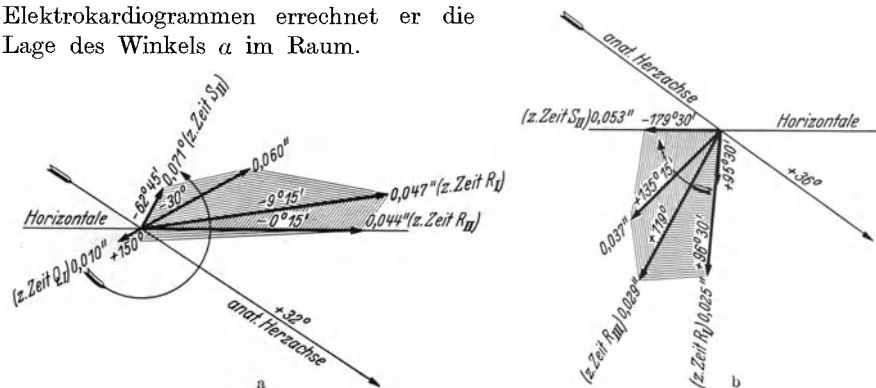


Abb. 5a und b. Feld der elektrischen Achsen nach BURGER. a bei Hypertrophie der linken Herzkammer. b bei Hypertrophie der rechten Herzkammer.

Diese kurze Übersicht zeigt, daß die konstruktive Darstellung des Herzvektors mehrfach vorgenommen worden ist und daß von einigen Autoren Anhaltspunkte über seine Größe und Richtung unter einigen klinisch wichtigen Bedingungen gewonnen worden sind. Es ist klar, daß diese Konstruktionen mühsam und zeitraubend sind. Das Verfahren führt auch deswegen nicht zu vollständigen Ergebnissen, weil man sich bei der Berechnung und vektoriellen Darstellung naturgemäß auf nur einige Punkte der Ekg beschränken mußte, wie sie z. B. in den Zackenspitzen der einzelnen Ableitungen gegeben sind. Die mit diesen Zackenspitzen synchronen Punkte einer anderen Ableitung mußten aufgesucht werden, dazu mußten die Elektrokardiogramme gleichzeitig geschrieben und genau ausgemessen werden. Um so höher wird man die Resultate bewerten, die in mühevoller Arbeit die Richtung und Drehung des Herzvektors bereits richtig darstellten. Für den regelmäßigen klinischen Gebrauch aber kann sich die konstruktive Darstellung nicht eignen.

B. Die Methode der Vektordiagraphie.

Die technische Aufgabe, den Vektor direkt zu registrieren, mußte sich dann lösen lassen, wenn ein Instrument zur Verfügung stand, auf das man mehrere Ableitungsspannungen *gleichzeitig* einwirken lassen konnte. Den Gedanken, hierzu das BRAUNSCHE Rohr zu verwenden, hat Dr. ing. HELLER gehabt, der mir 1934 die Möglichkeit einer solchen Registrierung auseinandersetzte. Wir bezeichneten

die mit dem BRAUNschen Rohr erhaltene Figur, die das Vektorenfeld umschrieb, als *Vektordiagramm*. Zusammen mit Dr. SCHWINGEL und Dr. HERMANN haben wir dann die „*Vektordiagraphie*“ in mehrjähriger Arbeit entwickelt.

Uns leitete die Absicht, eine Methode zu schaffen, die einen klinischen Fortschritt bedeutet. *Diesen Fortschritt sahen wir in einer räumlichen Darstellung des Vektordiagramms* nach einer Methode, die klinisch leicht im täglichen Gebrauch anwendbar und dabei möglichst exakt ist. In den folgenden Abschnitten soll die Methode der Vektordiagraphie entwickelt, ihre Begründung gegeben und schließlich der Siemens-Vektordiagraph beschrieben werden.

I. Entwicklung der Methode.

1. Ableitung des Vektordiagramms aus einer Frontalebene.

Im Herzen entstehe in einem gegebenen Augenblick eine Potentialdifferenz, deren Richtung und Größe durch den starken Pfeil *a* der Abb. 6 dargestellt sei. Werden die Plättchenelektroden 1 und 0 so an den Thorax angelegt, daß sie gleichen Abstand vom Vektor *a* haben, und werden

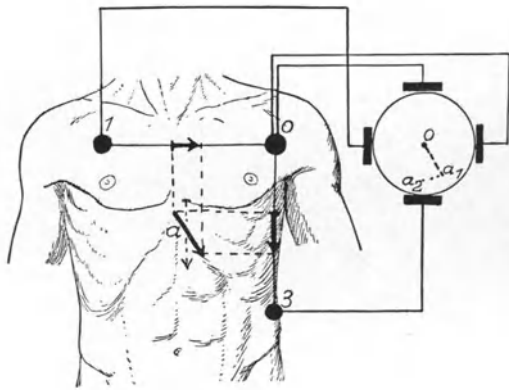


Abb. 6.

Abb. 6. Frontale Ableitung des Vektordiagramms.



Abb. 7.

Abb. 7. Vektordiagramm aus der frontalen Ableitung 1—0—3 (Abb. 6). Drei Schleifen gehen vom gemeinsamen Nullpunkt aus. Die kleinste entspricht P, die größte ist die QRS-Schleife, die mittelgroße ist die T-Schleife.

die Elektroden mit dem waagerechten Plattenpaar des BRAUNschen Rohres verbunden, so erfährt dessen Lichtpunkt eine Ablenkung in waagerechter Richtung von rechts nach links (*unter rechts und links ist stets rechte und linke Körperseite gemeint!*). Der Betrag dieser Ablenkung entspricht der Projektion des Vektors *a* auf die Ableitungslinie 1—0, also dem auf dieser Ableitungslinie eingezeichneten Pfeil. Werden an den Thorax die Elektroden 0 und 3, ebenfalls symmetrisch zum Vektor *a*, angelegt, und diese mit dem senkrechten Plattenpaar verbunden, so wird der Lichtpunkt senkrecht nach unten abgelenkt um einen Betrag, der dem Pfeil auf der Ableitungslinie 0—3 entspricht.

Werden nun die Elektroden 1—0—3 in der Abb. 6 dargestellten Weise gleichzeitig mit den zugehörigen Plattenpaaren des BRAUNschen Rohres verbunden, so wird der Lichtstrahl vom Zentrum 0 des BRAUNschen Rohres nach dem Punkte a_1 geworfen.

nur wenig über dem Nullpunkt. Die im Ko-Ekg nach der S-Zacke noch erkennbare kleine Ausbuchtung ist im Vektordiagramm nicht zu sehen, sie geht im Nullpunkt und im Anfang der T-Schleife unter.

Aus dieser Betrachtung hat sich bereits der *Umlaufsinn der QRS-Schleife* und die einfache Art seiner Bestimmung ergeben: die erste Zacke des Ko-Ekg Q 0—3 ist die höchste, demgemäß ist der höchste Punkt des Vektordiagramms der Q-Zacke zugehörig: die QRS-Schleife dreht sich im Sinne des Uhrzeigers.

Aus der Lotung von *Ko-Ekg 0—1* auf das Vektordiagramm ergibt sich: Die Zacke R 0—1 entspricht dem am weitesten nach links vorspringenden Anteil des Vektordiagramms, das ist der Bogen, der auch Q 0—3 entspricht; diese Anteile R 0—1 und Q 0—3 fallen also zeitlich fast zusammen. Auf der rechten Seite des Vektordiagramms findet sich dagegen kein „Punkt“, der am weitesten vorspringt, der Aufstieg des Vektordiagramms erfolgt vielmehr in der mit S 0—1 bezeichneten Strecke nahezu senkrecht; dementsprechend bildet im Ko-Ekg 0—1 S keine scharfe Zacke, sondern einen stumpfen und etwas verdickten Knick. Der kleine Bogen im Vektordiagramm, der zu S 0—3 gehört, entspricht im Ko-Ekg 0—1 bereits dem vom S-Knick zur Nulllinie zurücklaufenden Teil.

Alles, was in den Ko-Ekg auf der Nulllinie liegt, liegt im Vektordiagramm im Nullpunkt.

Die T-Schleife ist in gleicher Weise leicht zuzuordnen. Da sie weiter nach links vorspringt als die QRS-Schleife, ist die T-Zacke im Ko-Ekg 0—1 höher als die R-Zacke.

Die Abb. 8 ist eine Nachzeichnung der Abb. 37, wobei die Ko-Ekg auf die zugehörige Größe gebracht worden sind. Ich möchte gleich bemerken, daß wir bei der klinischen Verwendung die Vektordiagramme nacheinander in geringerer und größerer Verstärkung aufnehmen, um auf den letzteren Bildern manche Einzelheiten der „Mitte“ besser zu erkennen, während wir die Ko-Ekg nur in *einer* Verstärkung schreiben. Daher haben in vielen Abbildungen des klinischen Teiles die Ko-Ekg nicht die zu den Vektordiagrammen genau passende Größe. Das ist auch nicht nötig, da man die zugehörigen Teile ohne weiteres erkennt, sobald man sich die Verhältnisse einmal an der Abb. 8 klargemacht hat.

3. Räumliche Darstellung des Vektordiagramms durch Ableitung aus zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen.

Um eine räumliche Darstellung des Vektordiagramms zu erhalten, muss man außer der Aufnahme in einer Frontalebene noch eine zweite in einer senkrecht dazu stehenden anfertigen. Wir wählten die *Sagittalebene*, nämlich die Ableitung durch die Elektroden 2—0—3 der Abb. 9.

Die Abb. 9 zeigt schematisch die Übertragung über die drei Verstärker auf die zwei BRAUNschen Rohre R_1 und R_2 bei der räumlichen Darstellung. Die Potentialdifferenzen aus der Ableitung 0—3, die der frontalen und der sagittalen Ableitung gemeinsam ist, werden den senkrecht stehenden Plattenpaaren P_3 und P_4 der beiden Rohre zugeleitet. Die waagerechte Ableitung 1—0 der Frontalableitung wird dem waagerechten Plattenpaar P_1 des Rohres R_1 , die waagerechte Ableitung 2—0 der Sagittalableitung wird dem waagerechten Plattenpaar P_2 des Rohres R_2 zugeleitet. Vor den Rohren liegt eine Aufnahmekassette mit den beiden Objektiven L_1 und L_2 . Ein gemeinsamer Verschluss erlaubt die gleichzeitige

Aufnahme mit beiden Rohren auf zwei Filmstellen. Näheres über die Apparatur s. Kap. B III, S. 686.

Ebenso wie bei der frontalen Aufnahme wird auch bei der sagittalen ein Vergleich des Vektordiagramms mit dem Ko-Ekg vorgenommen. Das senkrechte

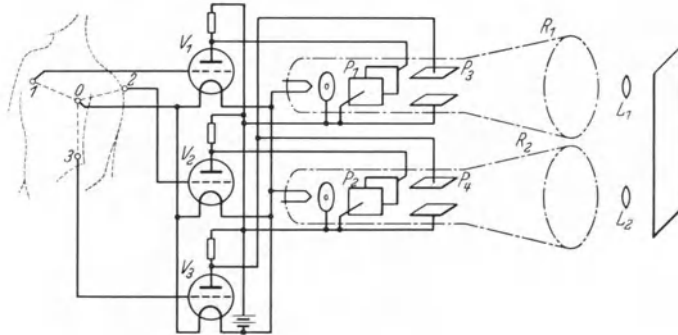


Abb. 9. Räumliche Darstellung des Vektordiagramms durch Ableitung aus einer Frontalebene 1—0—3 und einer Sagittalebene 2—0—3. Übertragung auf die beiden BRAUN'SCHEN Rohre.

Ko-Ekg 0—3 ist dasselbe wie für die frontale Aufnahme und gilt auch für die sagittale. Das Ko-Ekg 0—2 wird neu geschrieben. Es ist nach dem schon oben Gesagten unnötig, den Vergleich weiter durchzuführen.

Das frontale und das sagittale Vektordiagramm bestimmen eindeutig den räumlichen Verlauf und lassen sich zu einem räumlichem Vektordiagramm zusammensetzen. Dies soll Abb. 10 veranschaulichen.

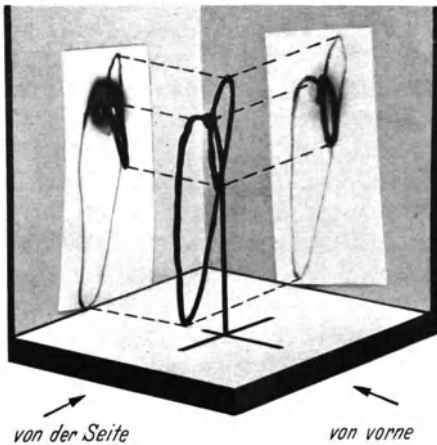


Abb. 10. Zusammensetzung des frontalen und sagittalen Vektordiagramms zu einem räumlichen Vektordiagramm im Drahtmodell. Bei der Betrachtung des Drahtmodells von vorne ergeben sich die Umrisse des frontalen Vektordiagramms, bei der Betrachtung des Drahtmodells von der rechten Körperseite her ergeben sich die Umrisse des sagittalen Vektordiagramms.

Wir sind in der ersten Zeit der Entwicklung der klinischen Methode so vorgegangen, daß wir von den frontalen und den sagittalen Aufnahmen Vergrößerungen etwa auf das Zehnfache hergestellt haben, diese Vergrößerungen in der in Abb. 10 gezeigten Weise rechtwinklig zueinander gestellt und danach ein räumliches Modell aus dünnem Draht konstruiert haben. Die Betrachtung der Umrisse des Drahtmodelles von vorne ergibt dann das frontale Vektordiagramm, die Betrachtung der Umrisse des Drahtmodelles von

der rechten (Körper-) Seite her ergibt das sagittale Vektordiagramm. Solche Drahtmodelle habe ich auf dem Wiesbadener Kongreß 1936 vorgeführt. *An ihnen haben wir die Kennzeichen von normalen und von pathologischen Vektordiagrammen gut erlernen können. Diese Kennzeichen ließen sich dann auf die unten zu schildernden stereoskopischen Aufnahmen anwenden.*

Für denjenigen, der sich in die Methode der Vektordiagraphie einarbeiten will, ist es empfehlenswert, zunächst eine Anzahl solcher Drahtmodelle herzustellen. Man lernt dann sehr bald, sich bei Betrachtung der frontalen und der sagittalen Aufnahme das räumliche Vektordiagramm schon *gedanklich* zu konstruieren. Das ist eine zweckmäßige, ja notwendige Kontrolle der sogleich zu beschreibenden stereoskopischen Darstellung.

Bei einer Anzahl Gesunder und Kranker haben wir eine Kontrolle der räumlichen Darstellung noch dadurch vorgenommen, daß wir außer den frontalen und sagittalen noch *horizontale* Vektordiagramme angefertigt haben. Sie wurden mit den Elektroden 2—0—1 der Abb. 9 geschrieben, wobei die Ableitung 2—0 dem einen, die Ableitung 1—0 dem anderen Plattenpaar desselben BRAUNschen Rohres zugeleitet wurden. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung: das räumliche Vektordiagramm (= Drahtmodell) war das gleiche, ob wir es aus der frontalen und sagittalen oder der frontalen und horizontalen oder der sagittalen und horizontalen Ableitung zusammensetzten.

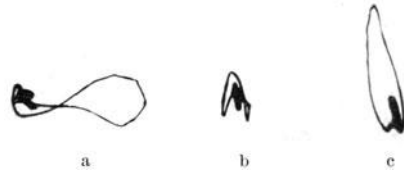


Abb. 11 a—c. Vektordiagramm einer Querlage.
a frontale Ableitung. b sagittale Ableitung.
c horizontale Ableitung.

Als Beispiel gebe ich die Abb. 11 a—c einer „Querlage“. Abb. 11 a frontale Ableitung: das räumliche Vektordiagramm wird von vorn betrachtet; Abb. 11 b sagittale Ableitung: das räumliche Vektordiagramm wird von der rechten Körperseite her betrachtet; Abb. 11 c horizontale Ableitung: das räumliche Vektordiagramm wird von oben und von der rechten Körperseite her betrachtet. Das Zusammenfallen der räumlichen Koordinaten bei allen drei Ableitungen spricht für die Güte der Methodik.

4. Stereoskopische Darstellung des Vektordiagramms.

Die im vorstehenden geschilderte Aufnahme der Vektordiagramme aus einer Frontal- und einer Sagittalebene und ihre Zusammensetzung zu einem räumlichen Vektordiagramm bildet die Grundlage unserer klinischen Vektordiagraphie. Indes ist die Herstellung von Drahtmodellen zeitraubend und daher für den täglichen klinischen Gebrauch nicht geeignet. Die rein gedankliche Konstruktion des räumlichen Verlaufs aus den nebeneinander betrachteten frontalen und sagittalen Aufnahmen ist nicht immer sicher genug und auch nicht anschaulich. Daher sind wir zur stereoskopischen Darstellung übergegangen und haben hier nach einem Verfahren gesucht, das ein *stereoskopisch zutreffendes Bild* vermittelt, also den gleichen räumlichen Verlauf zeigt, wie das aus zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen gewonnene Drahtmodell. Wir fanden es in einer Ableitungsart, die wir 1936 auf dem Wiesbadener Kongreß zuerst gezeigt haben, und die wir nach unseren seither gemachten Erfahrungen als die für den täglichen klinischen Gebrauch geeignete Methode bezeichnen müssen.

Die Abb. 12 a zeigt schematisch die bisher beschriebene Ableitung aus einer Frontalebene und einer Sagittalebene zur räumlichen Darstellung. Der gleichschenklige dreieckige Körper rechter Arm—linker Arm—linkes Bein mag die übliche Ableitung von den Extremitäten veranschaulichen. Das rechtwinklige Dreieck 1—0—3 zeigt die Ableitung des Vektordiagramms aus der Frontalebene, das rechtwinklige Dreieck 2—0—3 zeigt die sagittale Ableitung. Diese

beiden Vektordiagramme aber lassen sich im stereoskopischen Bild nicht zur Deckung bringen, sie zeigen zu große Unterschiede.

Dies ist dagegen möglich, wenn man — wie Abb. 12b zeigt — den Winkel zwischen den beiden Ebenen dadurch verkleinert, daß man die sagittale Ableitungsebene um die Achse 0—3 nach vorne dreht. Die Ableitungselektrode 2 wird dann auf den Rücken hinter die Elektrode 1 gelegt und wird damit zur

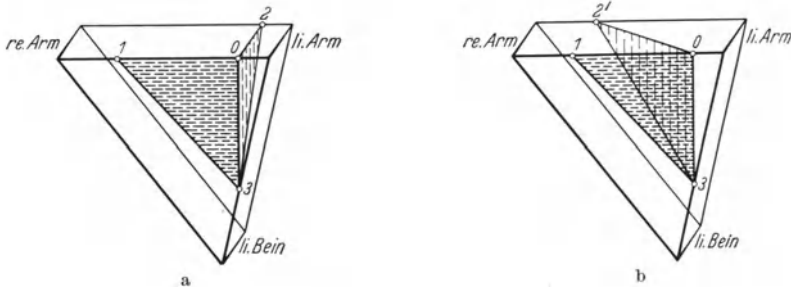


Abb. 12a und b. Schematische Darstellung der Ableitungen. a Ableitung aus der Frontalebene 1—0—3 und der Sagittalebene 2—0—3 zur Herstellung von Drahtmodellen. b *Klinische Methode*: Ableitung aus der Frontalebene 1—0—3 und der Diagonalebene 2'—0—3 zur stereoskopischen Darstellung.

Elektrode 2'. Die Ebene 2'—0—3 will ich als *diagonale Ebene* bezeichnen. Wenn man die beiden nach Abb. 12b aufgenommenen Vektordiagramme durch ein Stereoskop betrachtet, indem das frontale Vektordiagramm aus 1—0—3 vor dem rechten das diagonale Vektordiagramm aus 2'—0—3 vor dem linken Auge liegt, so ergibt sich ein stereoskopisches Bild. Und das Entscheidende ist dies: das so gewonnene stereoskopische Bild entspricht in seinem räumlichen Verlauf dem Drahtmodell,



Abb. 13 a—c. Stereoskopische Darstellung des Vektordiagramms. a Diagonales Vektordiagramm (2'—0—3). b Frontales Vektordiagramm (1—0—3). Diese beiden Vektordiagramme müssen zusammen durch ein Stereoskop betrachtet werden! c Sagittales Vektordiagramm (2—0—3) zur Kontrolle.

das wir aus den Aufnahmen in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen nach Art der Abb. 10 herstellen. Wir sehen im stereoskopischen Bild dieses Drahtmodell in seinen räumlichen Koordinaten von vorne. Und wenn man sich bei der Betrachtung dieses stereoskopischen Bildes gedanklich die sagittale Projektion dieses Bildes vorstellt, so entspricht sie dem sagittal aufgenommenen Vektordiagramm.

Ein erstes Beispiel für die Übereinstimmung gebe ich in der stereoskopisch plastischen Abb. 13, die gleichzeitig zur Gewöhnung an das stereoskopische Sehen dienen soll, das erfahrungsgemäß von verschiedenen Personen verschieden schnell erlernt wird. Es handelt sich um ein pathologisches Vektordiagramm, nämlich um einen Linkstyp mit Störung der intraventrikulären Erregungsausbreitung. Die beiden linken, durch einen Abstand von 5 cm getrennten Vektordiagramme müssen durch ein Stereoskop betrachtet werden. Sie sind nach Art der Abb. 12b gewonnen; vor dem linken Auge liegt also das diagonale, vor dem rechten Auge das frontale

Vektordiagramm. Das auf der Abbildung ganz rechts stehende Vektordiagramm stellt die sagittale Aufnahme 2—0—3 dar, also die Seitenansicht zur Kontrolle.

Das Vektordiagramm der Abb. 13 läuft, frontal gesehen, entgegen der Uhrzeigerichtung (die Ko-Ekg, die das dartun, sind hier nicht abgebildet). Man erkennt im stereoskopischen Bild deutlich, daß der nach unten gerichtete Anfang der QRS-Schleife ziemlich scharf nach vorn tritt und daß der aufwärts steigende Teil des Vektordiagramms vorne liegt. Was nun aber in frontaler Projektion als achtförmige Doppelschleife erscheint, stellt sich in stereoskopischer Ansicht als drei nach hinten tretende Bögen dar. Dann wendet sich das Vektordiagramm nach unten und kehrt von hinten zum Nullpunkt zurück. Die T-Schleife liegt nicht innerhalb der QRS-Schleife, sondern ist nach unten „herausgeklappt“.

Betrachtet man nun das in der Abbildung rechts stehende sagittale Vektordiagramm, so muß man sich gedanklich vorstellen, daß man den Patienten und damit das stereoskopische Vektordiagramm von der rechten Seite her ansieht. Was also auf der rechten *Bildseite* liegt, ist nach der vorderen Thoraxwand zu gerichtet, was auf der linken *Bildseite* liegt, ist nach dem Rücken zu gerichtet. Auch in diesem sagittal gesehenen Vektordiagramm ist der Umlaufsinn dem Uhrzeiger entgegengesetzt: der Kurvenlauf tritt also vom Nullpunkt aus nach vorn und unten, dann steil empor, bildet drei Bögen nach hinten zu und kehrt von oben und hinten her zum Nullpunkt zurück. Die T-Schleife ist aus der QRS-Schleife nach unten herausgeklappt.

Es besteht also Übereinstimmung zwischen der stereoskopischen Darstellung und einem Drahtmodell, das man aus den Vektordiagrammen der frontalen und der sagittalen Ableitung anfertigen würde.

Für eine richtige stereoskopische Darstellung ist nun freilich etwas unerläßlich: *daß man mit zwei Rohren arbeitet, um die Aufnahmen aus den beiden Ebenen gleichzeitig machen zu können.* Es genügt nämlich nicht, wenn man mit einem Rohr zuerst aus der einen und dann aus der anderen Ebene ableitet. Denn wie ich weiter unten noch näher ausführen werde, sind nacheinander aufgenommene Vektordiagramme eines Menschen nicht photographisch gleich, sondern zeigen Unterschiede im Verlauf, die an und für sich unerheblich und klinisch völlig bedeutungslos sind, die aber natürlich das *stereoskopische* Bild stark entstellen müssen. Denn ein stereoskopischer Effekt fehlt nur dann, wenn die beiden Bilder photographisch getreu sind. Diese kleinen Unterschiede der Vektordiagramme sind durch die Änderung des Zwerchfellstandes, selbst bei ruhiger Atmung, bedingt.

Schon wenn man mehrere Vektordiagramme aus *einer* Ebene *nacheinander* aufnimmt und paarweise im Stereoskop betrachtet, ergeben sich wegen der kleinen Unterschiede verschiedene stereoskopische Eindrücke, die aber sämtlich „Pseudoeffekte“ sind, da die Bilder ja aus *einer* Ebene aufgenommen sind und daher einen wahren stereoskopischen Eindruck gar nicht vermitteln können. Wie erheblich diese Pseudoeffekte sein können, zeigt die Abb. 14a und b, welche die Vektordiagramme zweier Patienten bei ruhiger Atmung wiedergibt, die nacheinander in der *gleichen* Ableitung erhalten sind! Es handelt sich um frontale Ableitungen der Abb. 39 und 43, die hier zur stereoskopischen Betrachtung nebeneinander gestellt sind.

Somit ist gleichzeitige Aufnahme mit zwei Rohren notwendig, um stereoskopische Fehldarstellungen infolge Atemverschiebung zu vermeiden.

Andererseits kann man die stereoskopische Betrachtung zur Prüfung benutzen, ob die beiden Rohre in beiden Koordinaten richtig schreiben. Wenn das nämlich der Fall ist, so müssen zwei Aufnahmen aus *einer* Ebene, die man *gleichzeitig* beiden Rohren zuleitet,



Abb. 14 a und b. Zwei Beispiele für falsche stereoskopische Darstellung (*pseudostereoskopischer Effekt*). Die Vektordiagramme der Patienten a (obere Reihe) und b (untere Reihe) sind in der *gleichen* (frontalen) Ableitung aufgenommen. Sie ergeben einen stereoskopischen Effekt, weil sie *nacheinander* anstatt gleichzeitig aufgenommen sind. Die Abbildungen a sind die frontalen Ableitungen der Abb. 39d und e, die Abbildungen b sind die frontalen Ableitungen der Abb. 43b und c.

photographisch getreu übereinstimmen. Den Beweis dieser Übereinstimmung erhält man dadurch, daß die beiden Bilder zusammen keinen stereoskopischen Effekt ergeben dürfen. Trotzdem an unserer Apparatur eine Eichungsmöglichkeit angebracht ist, verwenden wir diese Prüfung zur Kontrolle.

Über die empirische Begründung der stereoskopischen Methode und über richtige und fehlerhafte stereoskopische Darstellung werde ich mich noch im Kap. B II 3 b, S. 682, äußern.

II. Zur klinischen und physikalischen Begründung der Methode.

Im vorstehenden habe ich geschildert, wie wir die Methode entwickelt haben, um dem *Grundgedanken* gerecht zu werden, der nach unserer Meinung den hauptsächlichsten *klinischen Fortschritt* bedeutet: dem Gedanken der räumlich-stereoskopischen Darstellung des Vektordiagramms in so exakter Weise, wie das am menschlichen Körper möglich ist.

Indem wir uns nicht damit begnügen wollten, die Extremitäten-Ekg in den klassischen EINTHOVENschen Ableitungen zu vektorieller Darstellung zu bringen, können wir uns auf die elektrokardiographische Literatur der letzten Jahre berufen. Immer deutlicher trat hier nämlich das Bestreben hervor, die Extremitätenableitungen durch thorakale Ableitungen zu ergänzen, nicht nur durch lokale Ableitung vom Herzen, durch „Partial-Ekg“, sondern gerade auch durch Ableitung von Brust und Rücken. In diesen Versuchen kann man einen Ausdruck des Bestrebens sehen, das Ekg auch in einer anderen Ebene, nämlich der Sagittalebene abzuleiten, um dadurch Aufschlüsse zu erhalten, die die „frontale“ Ableitung allein nicht vermittelt. Ich möchte zwar nicht so weit gehen wie TRENDELENBURG, der geradezu sagt: „Die Grenzen der Leistungsfähigkeit der EINTHOVENschen Methoden sind allerdings erreicht.“ Denn bei weiterem Studium der Erregungsform des Herzens, d. h. des einphasischen Aktionsstromes, wird uns das Extremitäten-Ekg als Ausdruck der *Funktion* noch viel zu sagen haben. Aber gerade für das Vektordiagramm, das keine zeitlichen Abläufe in der Herzaktion wiedergeben kann, war die scharfe Herausarbeitung des *Räumlichen* und damit *allein Anschaulichen* als besonders wichtige Aufgabe gegeben. Diese haben wir bei der Entwicklung der Methode nie aus dem Auge verloren.

Es ist daher nicht überflüssig, zu bemerken, daß nicht etwa der Physiker Dr. HELLER uns einen bereits durchkonstruierten Apparat lieferte, aus dem wir

dann erst klinisch das Bestmögliche herauszuholen trachteten. Vielmehr erfolgte die ganze Entwicklung der Methodik schrittweise *je nach den erhaltenen klinischen Resultaten* in einer Gemeinschaftsarbeit, in welcher naturgemäß vom Kliniker die Richtlinien angegeben werden mußten. Erwies sich ein Weg als nicht so aussichtsreich, so wurde ein anderer eingeschlagen. *Klinische Notwendigkeiten und physikalische Gegebenheiten mußten dabei gegeneinander abgewogen werden.* Und wenn wir uns somit von der Extremitätenableitung als klinischer Methode der Vektordiagraphie abgewandt haben, vielmehr eine thorakale Ableitung mit Übertragung auf senkrecht zueinanderstehende Plattenpaare entwickelt haben, so geschah das, weil die Ergebnisse, die wir fortlaufend aufzuweisen hatten, uns gerade diesen Weg als besonders aussichtsreich und zuverlässig vorschrieben.

1. Thorakale Ableitung und Extremitätenableitung.

Es ist zwar für einen elektrokardiographisch tätigen Kliniker, ich möchte sagen selbstverständlich, daß er sich zunächst um eine Extremitätenvektordiagraphie bemüht. Auch wir haben das getan. Es ist auch gar keine Frage, daß die Extremitäten ausgezeichnete Ableitungsstellen deswegen abgeben, weil ihre Lage zum Thorax festgelegt ist, während man bei thorakaler Ableitung größere Sorgfalt auf das Aufsuchen von Ableitungsstellen verwenden muß. Allein immer wieder kamen wir auf die Tatsache, daß bei der Verwendung der Extremitätenableitung eine exakte räumliche Darstellung kaum möglich ist, daß gar eine stereoskopische Darstellung auf ihre Richtigkeit in jedem einzelnen Falle überhaupt nicht nachgeprüft werden kann.

Die Gründe dafür sind folgende.

Nach dem EINTHOVENSCHEM Dreiecksschema kann man annehmen, daß sich die Ausschläge der Extremitätenableitungen *physikalisch* so verhalten, als wenn sie Projektionen des Herzvektors auf eine Frontalebene sind. Aber das bedeutet nicht, daß die *Ableitungen selbst* aus einer *Ebene* erfolgen. Wenn unter Beziehung auf das Dreiecksschema von einem „Ableitungsdreieck“ gesprochen wird, so halten wir das für einen Trugschluß: es handelt sich um keine *Ableitungsebene*, sondern um einen *Ableitungskörper*.

Abb. 15 zeigt das schematisch. Der gleichschenklige Körper rechter Arm—linker Arm—Bein soll den Rumpf darstellen. Als Elektroden wirken die Ecken dieses Körpers, d. h. die Ansätze der Extremitäten. Diese aber sind *seitliche Flächen* und leiten daher nicht aus einer Frontalebene, sondern aus *vielen hintereinander liegenden Frontalebene*n des Thorax gleichzeitig ab. Somit sind in der Extremitätenableitung auch alle *sagittalen Projektionen* enthalten.

Wenn man daher zur räumlichen Darstellung als zweite Ebene eine sagittale Ebene benutzen würde, so würde eine Darstellung zustande kommen, die wir nicht als exakt bezeichnen können, eben weil schon in der einen „Ebene“ der Extremitätenableitung sagittale Projektionen enthalten sind. Eher ließe sich

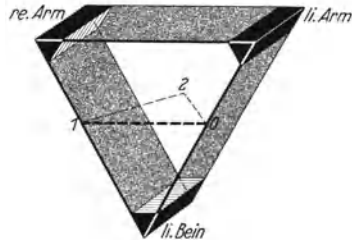


Abb. 15. Schematische Darstellung der Extremitätenableitung. Die Ansätze der Extremitäten am Rumpf stellen große Flächen dar, die Extremitätenableitung ist daher keine „frontale“ Ableitung, sondern enthält auch alle sagittalen Projektionen.

als zweite Ebene die Horizontalebene 1—2—0 der Abb. 15 benutzen. Aber auch in diesem Falle war keine saubere Darstellung zu erwarten. Es kam hier noch hinzu, daß die apparative Anordnung dadurch unnötig kompliziert werden mußte, daß man kein gemeinsames Plattenpaar für beide Ableitungen verwenden konnte. Das ist vielmehr nur bei thorakaler rechtwinkliger Ableitung möglich, wo die Ableitung 0—3 beiden Ableitungsebenen gemeinsam ist.

Demgegenüber geht aus unserer *Abb. 12a* hervor, daß wir wirklich aus zwei *Ebenen* ableiten, die zueinander senkrecht stehen, also sozusagen die Extremitätenableitung in ihre frontale und sagittale Komponente zerlegen.

Die Schwierigkeiten für eine exakte Darstellung mußten noch größer werden, sobald es sich um die Erzeugung von stereoskopischen Bildern handelte, auf die wir im Interesse eines einfachen klinischen Gebrauches der Methode nicht verzichten konnten. Ein stereoskopisches Bild erhält man dadurch, daß man für das zweite Bild eine Ebene wählt, die in einem kleinen Winkel zu der ersten steht. Bei thorakaler Ableitung geschieht das, wie schon ausgeführt, in einfacher Weise dadurch, daß die Drehung um die Achse 0—3 geschieht und die zweite Aufnahme in der diagonalen Ebene 2'—0—3 gemacht wird (*Abb. 12b*). Daß das dann erhaltene stereoskopische Bild richtig ist, geht, wie ebenfalls schon erwähnt, aus dem Vergleich mit der Sagittalaufnahme 2—0—3 hervor. Diese Kontrolle jeder einzelnen stereoskopischen Darstellung halten wir für nötig, sie ist eine Sicherung. Die Sicherheit der vektordiagraphischen Diagnose ergibt sich also bei unserer Methode in sehr einfacher Weise durch Anfertigung von drei Vektordiagrammen, dem frontalen, diagonalen und sagittalen.

Nun kann man auch bei Extremitätenableitung stereoskopische Bilder erhalten. Wir haben das z. B. so gemacht (SCHELLONG und SCHWINGEL), daß wir die Elektrode des rechten Armes teilten, derart, daß wir sie für die eine Aufnahme unter das Schlüsselbein, für die andere Aufnahme auf den Rücken legten (entsprechend Elektrode 1 und 2' der *Abb. 12b*), während die beiden anderen Elektroden für beide Aufnahmen vom linken Arm und linken Bein gebildet wurden. Wir haben auch anfangs Aufnahmen in der Weise versucht, daß wir die Beine vertauschten, also das eine Vektordiagramm in der Ableitung rechter Arm—linker Arm—linkes Bein, das andere in der Ableitung rechter Arm—linker Arm—rechtes Bein anfertigten. Auch dann erhält man natürlich einen stereoskopischen Effekt, sobald die beiden Aufnahmen sich etwas voneinander unterscheiden, *er erwies sich aber als nicht richtig* (s. Kap. B II 3 b, S. 684). Außerdem ist hier eben keine Kontrolle durch räumliche Darstellung in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen möglich, auf die wir im Interesse der Sicherheit unter keinen Umständen verzichten wollten.

Infolgedessen darf man die stereoskopische Darstellung bei Extremitätenableitung nur zu *vergleichenden* Untersuchungen benutzen. So haben wir sie dazu verwandt, um die Einflüsse der Atmung auf das *Extremitäten-Elkg* zu erklären (SCHELLONG und SCHWINGEL). Darüber ist in Kap. C III, S. 742, noch zu sprechen.

Somit war für die stereoskopische Darstellung der *thorakalen* Ableitung der Vorzug vor der Extremitätenableitung zu geben, und zwar aus noch stichhaltigeren Gründen als bei der räumlichen Darstellung.

2. Rechtwinklige Ableitung und Dreiecksableitung.

Wenn ich von einer so „exakten“ Darstellung gesprochen habe, wie sie beim Menschen möglich ist, so waren hierbei die physikalischen Verhältnisse zu berücksichtigen, die sich sowohl aus der Art unserer Ableitung wie aus den physikalischen Gegebenheiten des menschlichen Körpers ergaben.

EINTHOVEN hat sein Dreiecksschema der Extremitätenableitung physikalisch unterbaut. Er schematisiert dabei und macht einige Voraussetzungen, die er selbst als in Wirklichkeit nicht zutreffend bezeichnet: nämlich, daß die Abstände des Herzens von den drei Ableitungsstellen gleich groß seien und daß das Herz in einer bezüglich der Leitfähigkeit homogenen Masse liege. Daher ist wiederholt erörtert worden, ob das Dreiecksschema für den Menschen zutrifft, da diese Voraussetzungen doch offenbar *nicht* erfüllt sind. Namentlich der Einfluß der exzentrischen Lage des Herzens bei der Ableitung aus einem gleichseitigen Dreieck ist in Modellversuchen und rechnerisch überprüft worden. KOCH-MOMM hat nachgewiesen, daß das Dreiecksschema seine strenge Gültigkeit verliert, weil die Bedingung der zentrischen Lage in einem gleichseitigen Dreieck nicht erfüllt ist, und FRÖHLICH legt dar, daß das Projektionsgesetz nur unter der Voraussetzung eines räumlich unbegrenzten Feldes gilt, nicht aber für endlich und unregelmäßig begrenzte Felder. Nötig ist es auf alle Fälle, daß die Ableitungsstellen gleich weit vom Polmittelpunkt entfernt sind.

Immerhin wird das Dreiecksschema auch dann, wenn es eine strenge Gültigkeit nicht beanspruchen darf, als „Ersatzbild“ (HOLLMANN) seinen Wert haben. Dieser liegt aber nicht so sehr auf physikalischem als auf *klinischem Gebiete*, indem man tatsächlich mit Hilfe dieses Schemas sehr gute Vorstellungen über die Abhängigkeit des Extremitäten-Ekg von der Herzlage hat gewinnen können.

Wenn wir nun bei der Ableitung des Vektordiagramms von dem Dreiecksschema abgegangen sind und eine rechtwinklige Ableitung mit rechtwinkliger Übertragung auf das BRAUNSCHE Rohr entwickelt haben, so hatten wir uns zu fragen, ob die unvermeidlichen Verzerrungen hierbei etwa größer sind, als wenn wir das Dreiecksschema zugrunde gelegt hätten.

Wir haben unsere in Abb. 6 gezeigte Ableitungsart im *Modellversuch* nachgeahmt. In der Mitte einer mit Flüssigkeit gefüllten Glasschale wurde eine Spannung erzeugt und diese durch die im rechten Winkel angeordneten Elektroden 1—0—3 aufgenommen. *Die Richtung der Potentialdifferenz wurde vom Vektordiagrammen richtig wiedergegeben.* Somit dürfen wir annehmen, daß durch unsere rechtwinklige frontale Schreibung keine Verzerrung erzeugt wird, sofern wir nur die Elektroden so anordnen, daß das Herz in der „Mitte“ der Ableitungsfigur liegt. Daher haben wir die Ableitungselektroden so an den Thorax angelegt, daß diese Bedingung so gut erfüllt wird, wie es beim menschlichen Körper eben möglich ist: die Elektrode 0 unmittelbar unter das linke Schlüsselbein, so daß ihr oberer Rand das Schlüsselbein, ihr linker Rand den Gelenkspalt berührt; die Elektroden 1 und 3 in gleichem Abstand von der Elektrode 0.

Wenn nicht die Inhomogenität des Mediums die Kurve entstellen würde, so würden wir bei unserer Schreibung eine exakte Darstellung des Vektordiagramms in der Frontalebene erhalten. Die Bedingung: zentrische Lage des Vektors ist hier nämlich besser erfüllt als bei der Ableitung von den Extremitäten und der Verwendung des Dreiecksschemas.

H. E. und W. HOLLMANN haben unsere Methode in der Absicht modifiziert, sie dem EINTHOVENschen Dreiecksschema anzupassen und betrachten diese Modifikation als eine Verbesserung. Ich muß diese Dinge ausführlich klarstellen.

H. E. und W. HOLLMANN haben einen „Triographen“ entwickelt, wobei die Extremitätenableitungen I, II und III an drei Plattenpaare angelegt werden, die in Winkeln von 60° zueinander stehen. Wenn nun im Modellversuch die Elektroden gleichfalls als gleichseitiges Dreieck angeordnet werden, wobei der Vektor symmetrisch, d. h. also im Schwerpunkt des Dreiecks liegt, so erhält man ebenfalls eine exakte Wiedergabe. Aber beim Menschen ist die Bedingung der zentrischen Lage bei Extremitätenableitung eben nicht erfüllt, ebensowenig bilden die Extremitäten ein gleichseitiges Dreieck, was zu den oben genannten Einwänden gegen die Gültigkeit des Dreiecksschemas geführt hat. So sind also diese Modellversuche auf den Menschen gar nicht in strenger Form übertragbar.

Vergleichende Modellversuche zwischen rechtwinkliger und dreieckiger Ableitung und Schreibung hat GUCKES ausgeführt. Die Versuchsanordnung ist von HOLLMANN angegeben und ist so getroffen, daß in der Mitte einer Schale mit Flüssigkeit eine Spannungsquelle in kreisende Umdrehung versetzt wird, vergleichbar der Rotation des Herzvektors. Um diesen kreisenden Vektor sind die Ableitungselektroden angebracht, die einmal rechtwinklig angeordnet sind und auf rechtwinklige Plattenpaare unseres Vektordiagrammen geleitet werden, das andere Mal in Form eines gleichseitigen Dreiecks angeordnet sind und auf die drei Plattenpaare eines Triographen geleitet werden. Es läßt sich auf diese Weise prüfen, ob die Schreibung richtig ist: dann muß der auf dem BRAUNschen Rohre rotierende Lichtpunkt Kreisform besitzen, als Abbild des im Troge rotierenden Vektors.

GUCKES zeigte nun in diesen Modellversuchen zunächst das, was ich schon oben erwähnte: daß sowohl die rechtwinkliger, wie die dreieckförmige Ableitungsart richtig schreibt, sofern die Spannungsquelle in der Mitte der Ableitungsfiguren und symmetrisch zu den Ableitungsstellen liegt. Es ergaben sich dann die beiden unteren Kreisformen der Abb. 16: die unterste in rechtwinkliger, die zweit-



Abb. 16. Modellversuche von GUCKES: Symmetrische Ableitung. Erläuterung im Text.



a



b

Abb. 17a (obere Reihe) und b (untere Reihe). Modellversuch von GUCKES: Unsymmetrische Ableitung. Erläuterung im Text.

unterste in dreieckförmiger Ableitung und Übertragung gewonnen.

Wenn nun die Elektroden nahe an die Spannungsquelle herangerückt werden („vektor-nahe“ Ableitung), so ergeben sich Verformungen der ursprünglichen Kreisfigur: im Falle

der rechtwinkligen Ableitung entsteht eine Ellipse (zweitoberste Figur Abb. 16), im Falle der Dreiecksableitung eine Art Sechseck (oberste Figur Abb. 16). Damit ist die rechnerisch gewonnene Feststellung von FRÖHLICH auch experimentell bewiesen, daß bei Annäherung der Ableitungsstellen an den Polmittelpunkt das Projektionsgesetz nicht streng gültig ist.

Sodann untersuchte GUCKES experimentell die Einflüsse einer *unsymmetrischen Ableitung*. Wenn in vektornaher Ableitung die Spannungsquelle exzentrisch gelagert wird, so ergeben sich Figuren, die noch stärker von der Kreisform abweichen. Das zeigt Abb. 17. In Abb. 17a ist die rotierende Spannungsquelle im Modell „um einen geringen Betrag“ aus ihrer zentrischen Lage verschoben, in Abb. 17b liegt zwar der „Herzvektor“ im Zentrum, aber die rechts oben liegende Ableitungselektrode ist in der Richtung auf das „Herz“ hin verschoben, so daß die beiden Schenkel des rechten Winkels nicht mehr gleich lang sind bzw. das Ableitungsdreieck nicht mehr gleichseitig ist. Die auf der Abbildung links übereinander liegenden Figuren zeigen die Verformungen bei rechtwinkliger Ableitung, die auf der Abbildung rechts liegenden Figuren stellen die Verformung bei Dreiecksableitung dar. Wenn nun im Modellversuch „herzfern“ abgeleitet wird, so zeigen Abbildungen von H. E. und W. HOLLMANN, daß dann eine größere Exzentrizität nötig ist, um die Richtung des beschriebenen Vektors zu verändern. Innerhalb der beim Menschen denkbaren Exzentrizität sind die Abweichungen überhaupt nur gering, auch bei rechtwinkliger Ableitung.

GUCKES hat die Ableitungsbedingungen der Modellversuche auch beim Menschen wiederzugeben versucht. Ich bespreche sie weiter unten (Abb. 21).

Einen sehr großen Einfluß auf die von der Körperoberfläche abgeleiteten Potentialdifferenzen — sowohl im Ekg wie im Vektordiagramm — hat nun

zweifellos *die ungleiche Leitfähigkeit des Körpers*. Die elektrische Inhomogenität von Muskulatur, Knochen, Fett, ihre Beeinflussung durch den Luftgehalt der Lungenbläschen sind gegebene Bedingungen, die in jeder Ableitungsart des Vektordiagramms in verschiedener, jedenfalls aber ganz unkontrollierbarer Stärke zur Geltung kommen müssen. In welcher Weise solche Einflüsse überhaupt zur Geltung kommen können, hat ebenfalls GUCKES dadurch geprüft, daß er in seinem Modell das an sich homogene Medium „durch Einbringen eines Dielektrikums zwischen zwei Ableitungen künstlich inhomogen gemacht hat, etwa in der Weise, wie es durch eine Rippe der Fall sein könnte“. Hierbei entstehen auf dem Leuchtschirm des BRAUNschen Rohres wiederum stark veränderte Figuren. Die Abb. 18a zeigt die Abweichungen von der Kreisform bei „herznaher“, die Abb. 18b bei „herzferner“ Ableitung. Man erkennt, daß in diesen Modellversuchen die Verformungen bei rechtwinkliger Ableitung (linke Bildseite) und bei Dreiecksableitung (rechte Bildseite) sich kaum voneinander unterscheiden.

Wenn wir nun diese Modellversuche richtig bewerten und fragen, wieweit sie auf die beim Menschen gegebenen Verhältnisse angewandt werden können, so ergibt sich folgendes.

Da wir in frontaler Ableitung die Elektroden 1—0—3 so anlegen, daß die beiden Schenkel des rechten Winkels gleich lang sind und das Herz in der Mitte dieser Ableitungsfigur liegt, so kommen wir den Bedingungen des Modellversuches,

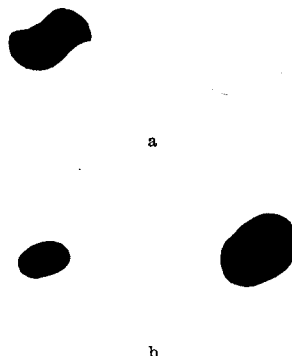


Abb. 18a (obere Reihe) und b (untere Reihe). Modellversuch von GUCKES: Ungleiche Leitfähigkeit des Mediums. Erläuterung im Text.

der eine richtige Schreibung ergibt, sehr nahe. Wir dürfen also eine so exakte Schreibung erwarten, wie sie die inhomogene Leitfähigkeit des Körpers zuläßt. Dagegen ist die Modellanordnung des gleichseitigen Dreiecks bei der Extremitätenableitung des Menschen bekanntlich nicht erfüllt. Wir sehen vielmehr in den Modellversuchen von GUCKES eine experimentelle Bestätigung der Einwände, die gegen die Gültigkeit des Dreiecksschemas gemacht worden sind.

Ich bin nun allerdings der Ansicht, daß man die Beweiskraft von solchen Versuchen mit im Modell variierten Bedingungen doch nicht überschätzen soll. Wenn H. E. und W. HOLLMANN sagen, daß die Vektordiagraphie „unmittelbar den ursprünglichen physiologischen Ablauf und die Ausbreitung der Erregung im Herzen widerspiegeln“ und wenn sie von der „Wirklichkeit der Wiedergabe“ beim Menschen sprechen, so kann davon doch nicht die Rede sein! Die Einflüsse der Inhomogenität des Mediums allein dürften vielmehr eine viel stärkere Verformung des Vektordiagramms bedingen, als sie z. B. die Exzentrizität der Spannungsquelle überhaupt verursacht. Man ist gar nicht in der Lage, den „wirklichen“ Vektor festzustellen, weder bei der thorakalen noch bei der Extremitäten-Vektordiagraphie. Unterschiede zwischen unserer Frontalableitung und der triographischen Extremitätenableitung müssen natürlich nach dem Gesagten vorhanden sein, sie würden nur dann fehlen, wenn die theoretisch erwünschten Bedingungen der Zentrizität und Symmetrie streng realisierbar wären und wenn bei beiden Ableitungsarten der Einfluß der inhomogenen Leitfähigkeit der gleiche wäre, was aber natürlich nicht der Fall sein kann.

Wie sehen denn nun die Unterschiede im menschlichen Vektordiagramm überhaupt aus? Hierfür geben H. E. und W. HOLLMANN ein Beispiel (Abb. 19). Es handelt sich um Vektordiagramme bei drei Patienten A, B, C. Die oberste Querreihe ist nach unserer klinischen Methode in rechtwinkliger Frontalableitung I—0—3 aufgenommen, die unterste Querreihe stellen „Triogramme“ bei Extremitätenableitung dar. Ich kann die Unterschiede, nach meiner *klinischen* Erfahrung beurteilt, gar nicht erheblich finden, zumal wenn ich mir den vermutlichen *räumlichen* Verlauf vorstelle. *Denn man darf Vektordiagramme eben nicht nach ihrem Verlauf in nur einer Ebene beurteilen.* Wenn ich z. B. die Vektordiagramme des Patienten C im obersten und untersten Bild betrachte, so sind die Unterschiede dieser Frontalprojektion wahrscheinlich lediglich dadurch bedingt, daß die QRS-Ebene in der obersten Abbildung etwas mehr sagittal steht. Man vergleiche damit z. B. die Abb. 39c und e oder 43b und d, die von je *einem* Patienten gewonnen sind; auch hier sieht man die geringfügige Änderung der QRS-Ebene und damit der Frontalprojektion durch den Einfluß der Atmung. Ebenso kann man sich die QRS-Ebene beim Patienten B in der obersten Reihe etwas mehr horizontal denken als in der untersten Reihe.

Diese Unterschiede sind natürlich durch die andere Ableitungsart bedingt, keines dieser Vektordiagramme kann aber „wirklich“ sein, deswegen soll man die Gültigkeit von beim Menschen doch nicht streng realisierbaren Modellversuchen nicht überbewerten. Vielmehr stimme ich einer mildereren Auffassung zu, die H. E. und W. HOLLMANN an anderen Stellen ihrer Arbeiten äußern, ganz im Gegensatz zu ihrer ursprünglichen strengen Forderung: daß sie nämlich die Gültigkeit der Projektionsgesetze begrenzenden Einflüsse „nicht so tragisch nehmen, wie es jetzt vielfach geschieht“, und daß das Dreiecksschema eine „für die *praktischen* Erfordernisse völlig *ausreichende* Genauigkeit besitzt“. Nur müssen sie dann folgerichtig diese Abmilderung auch unserer rechtwinkligen Ableitung zugute kommen lassen.

Pat. A.

Pat. B.

Pat. C.



Abb. 19. (Nach H. E. und W. HOLLMANN.) Vektordiagramme von den Patienten A, B und C in verschiedener Ableitung und Übertragung. 1. Querreihe: Thorakale Vektordiagramme in frontaler rechtwinkliger Ableitung und Übertragung (unsere Methode Abb. 6). 2. Querreihe: Triogramme, von der Brustwand aufgenommen. 3. Querreihe: Quadrogramme. 4. Querreihe: Triogramme, von den Extremitäten aufgenommen.

Denn auf die „praktischen Erfordernisse“ kommt es tatsächlich an! Und hier ist nämlich wieder der Punkt, wo unsere Vektordiagraphie und die triographische

Modifikation sich scheiden müssen: nämlich bei der schon erwähnten Schwierigkeit, wenn nicht Unmöglichkeit, bei Verwendung von Extremitätenableitungen eine räumliche Darstellung aus wirklich zwei senkrecht zueinanderstehenden Ebenen und gar eine stereoskopische Darstellung zustande zu bringen, die dieser räumlichen entspricht. Das aber sind praktische Erfordernisse! So bringen H. E. und W. HOLLMANN in ihrer Beweisführung auch keine stereoskopische Darstellung, sondern müssen sich bei ihren vergleichenden Untersuchungen auf die Frontalebene beschränken, was aber nicht genügt.

Wenn wir nun sagittal durch die Elektroden 2—0—3 ableiten, so können wir stärkere Verformungen des Vektorbildes als in der Frontalableitung nicht umgehen. Sie sind dadurch bedingt, daß einmal das Herz bei sagittaler Aufnahme durch die Elektroden 2—0—3 der Abb. 12a nicht mehr so zentrisch innerhalb der Ableitungsfigur liegt, wie bei der frontalen Ableitung, und daß zweitens die Ableitungslinie 0—2 kürzer sein muß als die Strecke 0—3. Zwar sind die Verformungen wahrscheinlich gar nicht so erheblich, wie es nach den Modellversuchen scheinen könnte (vgl. unten Kap. II 3 b, S. 683), jedenfalls müssen wir sie in Kauf nehmen. Das gleiche trifft aber zu für jede Ableitung, die in *Dreiecksform vom Thorax* versucht wird. Denn in *keiner* Ebene, weder in einer frontalen, noch sagittalen, noch horizontalen lassen sich die Bedingungen der Zentrität des Herzens sowie der Gleichschenkligkeit des Dreieckes und der „herzfernen“ Ableitung erfüllen. Die Versuche von HOLLMANN, aus dreieckförmigen Ableitungen vom Thorax räumliche Modelle zu konstruieren, müssen also in *allen* Ableitungen mit den gleichen Fehlerquellen rechnen, wie unsere Sagittalableitung allein.

Für die dreieckförmige Brustwandableitung zeigen das H. E. und W. HOLLMANN selbst. In der *zweiten Reihe* der Abb. 19 sind von den Patienten A, B und C *Triogramme in dreieckförmiger Brustwandableitung* aufgenommen. Diese unterscheiden sich nun recht wesentlich von ihren *Triogrammen der Extremitätenableitung der untersten Reihe*. Solche starken Unterschiede müssen klinisch störend wirken, man muß sich also entscheiden. Welches sind nun die Triogramme, die den „wirklichen“ Verhältnissen besser gerecht werden, fragen H. E. und W. HOLLMANN? Sie antworten: Die *Extremitätentriogramme* der untersten Reihe. Dann dürfen sie aber nicht an anderer Stelle wiederum ihre „Raumtriogramme“, die sie durch *thorakale* Dreiecksableitungen nach Art der Abb. 19 *zweite Reihe* erhalten, als „wirkliches elektrisches Raumbild“ bezeichnen!

Daß die Beweisführung von H. E. und W. HOLLMANN auch sonst nicht leicht zu durchdringen ist, zeigt auch die weitere Beurteilung, die sie der Abb. 19 widmen. Sie haben in der zweituntersten Reihe „quadrugraphische“ Vektordiagramme aufgenommen (auf deren Methode hier nicht mehr einzugehen ist) und finden, daß diese Quadrugramme „fast genau dieselben Formen“ und „fast gleiche Bilder“ geben, wie die Extremitätentriogramme der entsprechenden Patienten in der untersten Reihe. Daher entsprächen sie besser den „wirklichen Verhältnissen“ als unsere Vektordiagramme der obersten Reihe und die schon erwähnten „Brustwandtriogramme“ der zweiten Reihe. Man wird demgegenüber aber doch sagen müssen, daß die Ähnlichkeit der „Quadrugramme“ mit den Extremitätentriogrammen viel geringer ist als die Ähnlichkeit unserer Vektordiagramme (oberste Reihe) mit den Extremitätentriogrammen (unterste Reihe), auf die ich schon oben hingewiesen habe.

Daß aber unsere Vektordiagramme der obersten Reihe dennoch fehlerhaft sein sollen, wird folgendermaßen bewiesen. H. E. und W. HOLLMANN vergleichen sie mit den „Brustwandtriogrammen“ der zweiten Reihe und stellen richtig fest, daß letztere (in Fall A und B)

mehr in der Diagonalen liegen, wogegen unsere Vektordiagramme mehr horizontal orientiert sind. Das soll nun daran liegen, daß sich die exzentrische Herzlage als „Störfunktion“ bei *unserer* Methode sehr viel stärker auswirkt. Demnach müßten also unsere Vektordiagramme *noch* fehlerhafter sein als die Brustwandtriogramme, die ja schon nicht richtig sind. Aber eine unparteiische Betrachtung der Abb. 19 zeigt doch klar, daß unsere Vektordiagramme A und B der obersten Reihe ebenso horizontal orientiert sind wie die entsprechenden Extremitätentriogramme der untersten Reihe, die doch „wirklichen Verhältnissen“ gerecht werden sollen. So können unsere Vektordiagramme doch nicht noch fehlerhafter aufgenommen sein als die Brustwandtriogramme!

Wenn ich nach alledem die klinischen Notwendigkeiten und physikalischen Gegebenheiten gegeneinander abwäge, so komme ich zu dem Schluß, daß sowohl unsere Methode wie die HOLLMANNsche Modifikation mit Fehlern behaftet ist, die durch die anatomischen und physikalischen Verhältnisse des menschlichen Körpers bedingt, daher unvermeidbar sind und eine „wirkliche“ Darstellung des Herzvektors verhindern. Sämtliche gegenteiligen Beweisversuche von H. E. und W. HOLLMANN, die sich wahlweise auf Modellversuche, Extremitätentriogramme, Brustwandtriogramme und Quadrugramme stützen, sind nicht stichhaltig; unsere Methode besitzt keine größeren Fehler. Sie hat vielmehr den *unbestreitbaren Vorzug*, daß sie aus *Ebenen* ableitet und die räumliche Darstellung mit der *stereoskopischen Darstellung* für *jeden* Patienten in einfacher Weise in Übereinstimmung bringt. Wenn wir also die räumlich-stereoskopische Darstellung des Vektordiagramms als klinische Notwendigkeit betrachten, so haben wir durch unsere Art der Ableitung den physikalischen Gegebenheiten am besten Rechnung getragen. Die „Anpassung an das Dreieckschema“ durch Triographie bedeutet einen Verzicht auf exakte räumliche und stereoskopische Darstellung und damit eine klinische Beschränkung. Daher eignet sich die Triographie lediglich zur vektordiagraphischen Darstellung der Extremitätenableitungen in *einer* physikalischen Ebene, und auch das nur unter der Voraussetzung der Gültigkeit des Dreieckschemas (s. a. Kap. C III).

3. Zur Empirie der vektordiagraphischen Methode.

Aus der im vorigen Abschnitt ausführlich dargestellten Unmöglichkeit einer physikalisch „richtigen“ Darstellung des Vektordiagramms folgt, daß die *klinische Empirie* das entscheidende Wort zu sprechen hat. Das gilt für die Vektordiagraphie nicht anders als für die Linear-Elektrokardiographie. Wir wollen doch nicht vergessen, daß wesentliche Erfolge der Elektrokardiographie lediglich den empirischen Feststellungen und nicht einer physikalischen Exaktheit zu verdanken sind!

So haben wir, wie schon ausgeführt, bei der Entwicklung unserer Methode die fortlaufend gewonnenen klinischen Resultate ausschlaggebend berücksichtigt. Im klinischen Teil dieser Monographie wird gezeigt werden, wie Vektordiagramme herzgesunder Menschen ganz bestimmte Kennzeichen aufweisen, wie sich Lageänderungen, wie sich Reizleitungsstörungen darstellen u. a. m. Demgegenüber werden wir eine Deutung unserer Vektordiagramme nur für bestimmte Teile der Schleifen und in beschränktem Umfange vornehmen, soweit wir nämlich sicher sind, daß etwaige physikalisch bedingte Verformungen keine der Deutung hinderliche Rolle spielen.

Hier will ich nun einige empirisch gewonnene Gesichtspunkte darlegen, die die Sicherheit unserer klinischen Methode weiter zu beweisen geeignet sind.

a) Über Reproduzierbarkeit der Vektordiagramme.

Da wir vom Thorax ableiten und daher nicht so eindeutig feststehende Ableitungsstellen benutzen, wie sie in den Extremitäten gegeben sind, mußten wir unser Augenmerk auf etwaige Fehlerquellen richten, die durch unwillkürliche Änderung der Ableitungsstellen bedingt sein könnten. In Frage kamen etwaige Veränderungen durch Verschiebung der Elektrode 1 und der Elektrode 0. Wenn deren Ableitungsstellen richtig bestimmt werden können, so sind auch die Ableitungsstellen der Elektroden 3, 2 und 2' festgelegt.

In Abb. 20a liegt Elektrode 0 unter dem linken Schlüsselbeim neben dem Gelenkspalt, Elektrode 1 unter dem rechten Schlüsselbeim, so daß ihr äußerer

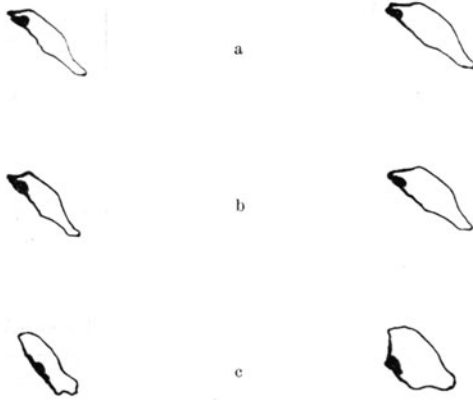


Abb. 20a—c. Einfluß einer Änderung der Elektrodenlage auf das stereoskopische Vektordiagramm. a Elektrodenlage entsprechend Abb. 12b. b Geringe Verschiebung der Elektroden 1 und 2'. Keine Änderung des VD gegenüber Abb. a. c Geringe Verschiebung der Elektrode 0. Erhebliche Änderung des Vektordiagramms.

Rand unter die Mitte des Schlüsselbeines zu liegen kommt. Der Abstand des Mittelpunktes beider Elektroden wird ausgemessen und die Elektrode 3 im gleichen Abstand senkrecht unter der Elektrode 0 angebracht. Elektrode 2' (stereoskopische Darstellung) liegt hinter der Elektrode 1 auf dem Rücken. In Abb. 20b ist die Elektrode 1 etwas nach auswärts verschoben, so daß jetzt ihre *Mitte* unter der Mitte des Schlüsselbeines liegt. Die Rückenelektrode 2' ist dementsprechend verlagert. Es treten nur sehr *geringfügige* Unterschiede auf; die stereoskopische Ansicht der Abb. 20a und b und ihre klinisch wichtigen Merkmale (siehe Kap. C, 1a) verändern sich so gut wie gar nicht.

In Abb. 20c ist nunmehr die *Elektrode 0* um etwa 2—3 cm horizontal nach innen verschoben, so daß sie der Mitte des linken Schlüsselbeines mehr angenähert wird. Jetzt ist die Veränderung des Vektordiagramms beträchtlich.

Aus derartigen Versuchen ergab sich immer wieder, daß *Lageänderungen der Elektrode 0* sich viel stärker auswirken als ebenso große Änderungen von *Elektrode 1*. Auf letztere kommt es somit weniger an, während der Elektrode 0 ein für gute Reproduzierbarkeit nötiger fester Platz zugewiesen werden muß.

Bemerkenswert war uns bei diesen Versuchen noch folgendes. Wenn wir mit den Elektroden 0—3 ein Elektrokardiogramm auf laufendem Film schrieben und die Elektrode 0 verschoben, so ergab sich eine wesentliche Änderung des Ekg besonders dann, wenn wir die Elektrode 0 auf den linken Arm legten. Dem entsprach unsere Beobachtung, daß die Extremitätenableitung III sich von unserer thorakalen Ableitung 0—3 oft beträchtlich unterschied, während die Unterschiede zwischen Extremitätenableitung I und unsere Ableitung 0—1 weit weniger ausgesprochen waren. Um das zu veranschaulichen, habe ich in

einer Anzahl Abbildungen des klinischen Teiles neben der Extremitätenableitung III noch das Ekg der Ableitung 0—3 angebracht. Es zeigt sich, daß gerade bei normalen, nicht lageveränderten Herzen die Ableitung III oft Knotungen und Splitterungen zeigt, die in dem Ekg der Ableitung 0—3 fehlen. Das muß natürlich auch im Extremitätentriogramm als Buchtungen zum Ausdruck kommen, weil es ja die Ableitung III enthält, während bei unserer thorakalen Ableitung des

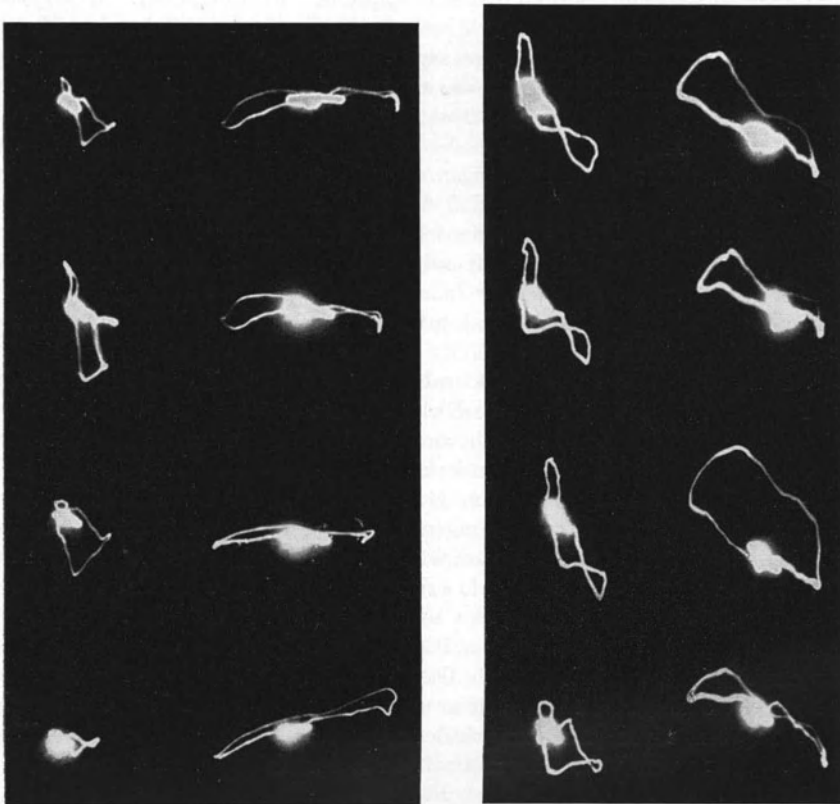


Abb. 21. (Nach GUCKES.) *Linkes Bild:* Thorakale, rechtwinklig abgeleitete Vektordiagramme. *Rechtes Bild:* Thorakale dreieckförmig abgeleitete Vektordiagramme (Brustwandtriogramme). Die Abbildungen zeigen die Änderungen der Vektordiagramme durch Verschiebung der Ableitungselektroden. Erläuterung im Text.

Vektordiagramms solche Buchtungen fehlen müssen, wenn sie die Ableitung 0—3 nicht zeigt. Ich komme auf diese Beobachtungen noch im Kap. C III, S. 739, zurück.

GUCKES hat die Veränderungen des Vektordiagramms durch Änderung der Elektrodenlage ebenfalls untersucht; seine Anordnungen entsprechen den Anordnungen der Elektroden in seinen Modellversuchen. Die Abb. 21 stellt die erhaltenen Vektordiagramme dar; es handelt sich um dieselben Patienten A und B, von denen H. E. und W. HOLLMANN die Abb. 19 gewonnen haben. Die linke Bildhälfte der Abb. 21 zeigt frontale Vektordiagramme nach unserer Methode, die rechte Bildhälfte „Brustwandtriogramme“. Oberste Reihe: „zentrale“ Lage des Herzvektors; zweite Reihe: die Ableitungsschemata sind um

einen geringen Betrag in Richtung der Ableitung I, d. h. also in der Waagerechten, auf der Brustwand verschoben. Dritte Reihe: die Querableitung I (das ist also 0—1) ist verkürzt. Unterste Reihe: die Elektroden der Querableitung bleiben auf der Brustwand, während die unterste Elektrode jetzt an das Bein angelegt ist.

Die Abbildungen zeigen natürlich, daß diese Verlagerung der Ableitungselektroden Veränderungen der Vektordiagramme zur Folge hat. Wenn man aber noch einmal die Abb. 17 a und b betrachtet, die die entsprechenden *Modellversuche* wiedergeben, so müßte man eigentlich viel *stärkere* Veränderungen der Vektordiagramme erwarten! Denn die zweite Reihe der Abb. 21 soll der oberen Reihe der Abb. 17 a, also der Entartung zur elliptischen Form entsprechen, die dritte Reihe der Abb. 21 soll den Verformungen der Abb. 17 b entsprechen. Daß demgegenüber die Veränderungen der Abb. 21 nur verhältnismäßig gering sind, weist wiederum darauf hin, daß die Modellversuche über die Ableitungsbedingungen nicht streng auf den Menschen übertragen werden können, sondern daß bei der Ableitung vom Menschen andere Einflüsse dominieren, wahrscheinlich eben der *unvermeidbare Einfluß der Inhomogenität des leitenden Mediums*. Nicht die Modellversuche sind beweisend, sondern die einfache empirische Bewertung, das zeigt die Abb. 21.

Stärkere Veränderungen der Vektordiagramme finden sich nur bei der untersten Reihe der Abb. 21 (die untere Elektrode ist an das Bein gelegt). Das ist natürlich; denn hier wird die rechtwinklige Ableitungsfigur ebenso verlassen wie die Figur des gleichseitigen Dreiecks.

Bei der Versuchsanordnung von GUCKES käme es im übrigen wesentlich darauf an, wie sich die Veränderungen bei unserer rechtwinkligen Ableitung (Abb. 21 links) im *Raume* ausnehmen würden. Ich kann mir sehr wohl denken, daß dabei die räumlichen Merkmale erhalten bleiben und damit die klinische Bedeutung der Veränderungen ganz unerheblich ist. GUCKES hat das nicht untersucht.

Jedenfalls ist empirisch gezeigt, daß Veränderungen der Ableitungsstellen gewisse Veränderungen der Vektordiagramme zur Folge haben. Unsere Versuche haben dargetan, welche Ableitungsänderungen von Einfluß und damit bei der Reproduzierung von Vektordiagrammen zu berücksichtigen sind.

b) Über die stereoskopische Darstellung.

Den klinisch ausschlaggebenden Bestandteil unserer Methode bildet die stereoskopische Darstellung.

Stereoskopische Eindrücke bei der Betrachtung von Vektordiagrammen durch ein Stereoskop erhält man immer dann, wenn zwei vor die beiden Augen gelegte Vektordiagramme nicht genau gleich sind, sondern sich voneinander unterscheiden, und zwar nur ein wenig, d. h. so weit, daß sie miteinander stereoskopisch zur Deckung gebracht werden können. In Kap. B I 4, S. 669, habe ich gezeigt, daß sogar zwei Vektordiagramme, die von einem Menschen in *derselben* Ableitung *nacheinander* aufgenommen werden, sich etwas voneinander unterscheiden (durch Änderung der Herzlage bei der Atmung) und daß diese Unterschiede genügen, um einen stereoskopischen Eindruck zu erwecken (Beispiele Abb. 14). Dieser Eindruck ist verschiedenartig je nach der Stärke der Atmungsveränderungen und je nachdem, vor welche Augen man die beiden

Bilder hält; wenn man die Bilder nämlich vertauscht, so sieht man den Schleifen- teil, der vorher nach vorne trat, jetzt nach hinten tretend und umgekehrt. Diese Effekte bezeichnete ich, da sie durch falsche Ableitungen zustande kommen, als „*pseudostereoskopisch*“. Einen „richtigen“ stereoskopischen Effekt bei der Betrachtung des Vektordiagramms kann man demgegenüber nur zustande bringen, wenn man in zwei verschiedenen Ebenen ableitet. Wenn wir das taten, so ergab sich aber als *erste Notwendigkeit* die *gleichzeitige Schreibung* dieser beiden Vektordiagramme mit zwei verschiedenen Rohren, um eben zufällige atmungs- bedingte Änderungen und damit pseudostereoskopische Effekte auszuschalten.

Unter „richtigem“ stereoskopischem Eindruck bei der Vektordiagraphie bezeichne ich den, der dem räumlichen Vektordiagramm entspricht, das durch Aufnahme in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen gewonnen ist und das wir als Drahtmodell darstellen können. Als *zweite Notwendigkeit* ergab sich somit die Forderung, eine stereoskopische Darstellung zu schaffen, *die dieser räumlichen Darstellung entspricht*. Das ist auf empirischem Wege geschehen. Die Methode (Ableitungsschema Abb. 12 b) habe ich in Kap. B I 4, S. 668, angegeben. Ich knüpfe an diese Darstellung jetzt an.

Die Belege für die Richtigkeit der stereoskopischen Darstellung sind sowohl in Abb. 13 wie in den Abbildungen des klinischen Teiles dadurch gegeben, daß wir die sagittalen Aufnahmen mitabbilden. Diese zeigen also die Seitenansicht des stereoskopischen Vektordiagramms von der rechten (Körper-) Seite her.

Nachdem im Kap. B II 2 ausführlich die physikalischen Gesichtspunkte der Ableitung dargestellt sind, können wir jetzt noch folgendes sagen: Die diagonale Ableitung 2'—0—3 unterliegt keinen wesentlich anderen physikalischen Ableitungsbedingungen, als die frontale Ableitung 1—0—3, da auch in der diagonalen Ableitung das Herz etwa in der Mitte der rechtwinkligen Ableitungsfigur liegt, auch hier haben wir also eine richtige Schreibung zu erwarten. Wenn wir nun finden, daß die seitliche Ansicht des *stereoskopischen* Vektordiagramms der sagittalen Projektion entspricht, die wir in Ableitung 2—0—3 aufnehmen, so können die Fehler dieser sagittalen Projektion tatsächlich nicht groß sein, trotzdem das Herz hier nicht in der Mitte liegt und trotzdem die beiden Schenkel der rechtwinkligen Ableitungsfigur nicht gleich lang sind. Also auch hier zeigen uns einfache Versuche und Überlegungen am Menschen, daß man Modellversuche nicht überbewerten darf.

Nummehr muß ich noch Versuche behandeln, in denen wir die *Gültigkeit einer anderen stereoskopischen Darstellung* geprüft haben, die dadurch erzielt wird, daß man zur Aufnahme des zweiten Vektordiagramms die Elektroden 1 und 0 liegen läßt, aber die *Elektrode 3* um einen geringen Betrag *seitlich* verschiebt. Dadurch wird nicht die Frontalebene um eine ihrer Achsen in eine andere Ebene gedreht, sondern die Frontalebene wird *in sich verdreht*. Da man dadurch ein etwas anderes Vektordiagramm und damit natürlich durch Betrachtung beider Bilder einen stereoskopischen Effekt erhalten kann, haben wir uns gefragt, ob dieser stereoskopische Eindruck richtig ist. Das würde dann der Fall sein, wenn dieses stereoskopische Bild ebenfalls mit der räumlichen Darstellung aus zwei senkrecht zueinanderstehenden Ebenen — der Frontalebene und der Sagittalebene — übereinstimmt.

Die Frage war auch deswegen wichtig, weil sie Schlüsse auf eine stereoskopische Darstellung bei Extremitätenableitung gestattet. Man kann nämlich

stereoskopische Vektordiagramme dadurch erhalten, daß man die eine Aufnahme in der EINTHOVENschen Ableitung rechter Arm—linker Arm—linkes Bein macht, bei der zweiten Aufnahme aber die untere Elektrode an das *rechte* Bein anlegt. H. E. und W. HOLLMANN haben diesen Weg beschritten, und sie geben an, daß die „Stereoskoptriographie den Erfordernissen, die vom Kliniker billigerweise gestellt werden müssen, weitgehend gerecht wird“. Das müßte die räumliche Darstellung jedes einzelnen Falles empirisch nachprüfen; da eine solche aber bei Verwendung der Extremitäten als Ableitungsstellen nicht möglich ist, so benutzen wir zu den Versuchen unsere rechtwinklige thorakale Ableitung, wobei dem Austausch der Beine die Verschiebung der Elektrode 3 entspricht.

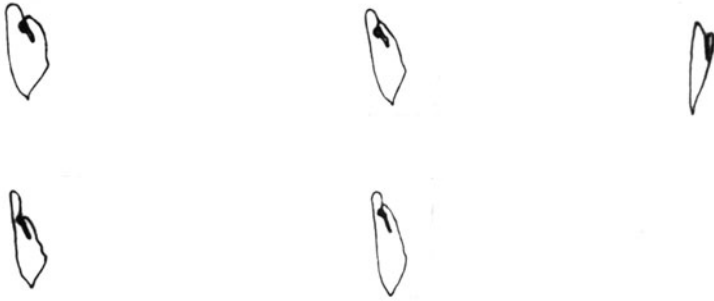


Abb. 22. Obere Reihe: *Richtige* stereoskopische Darstellung, Ableitung entsprechend Abb. 12b. Untere Reihe: *Falsche* stereoskopische Darstellung durch Verschiebung der unteren Elektrode.

Die Abb. 22 beantwortet die Frage als Beispiel aus einer Versuchsreihe mit völlig übereinstimmenden Ergebnissen.

In der oberen Reihe sieht man ein Vektordiagramm in richtiger stereoskopischer Darstellung aus Diagonalebene (linksseitiges Bild) und Frontalebene (mittleres Bild). Die Aufnahmen sind gleichzeitig geschrieben. Bei Betrachtung durch ein Stereoskop zeigt das Vektordiagramm die räumlichen Merkmale normalen Verhaltens (s. Kap. C I, 1 a). Daneben steht zum Beweis die sagittale Aufnahme.

In der unteren Reihe ist die rechtsstehende Aufnahme wieder das Frontalbild (das sich von der Frontalaufnahme der oberen Reihe durch atmungsbedingte Einflüsse ein wenig unterscheidet — s. Abb. 14). Die linksstehende Aufnahme, gleichzeitig mit der frontalen geschrieben, ist so gewonnen, daß die Elektrode 1 und 0 liegen bleiben, aber die Elektrode 3 um eine Elektrodenbreite = 5 cm nach innen verschoben ist. *Bei Betrachtung dieser Aufnahme durch ein Stereoskop erhält man einen ganz anderen stereoskopischen Eindruck als in dem Bild der oberen Reihe, der einem Vergleich mit der Sagittalaufnahme in keiner Weise stichhält.* Damit ist zunächst gezeigt, daß stereoskopische Darstellungen durch Verschiebung der unteren Elektrode *nicht zu richtigen Bildern* führen. Das muß auch für die Aufnahme von Extremitäten-Stereobildern durch Umtausch der Beine gelten.

Man kann aber auch die *Ursache* dieser unrichtigen Darstellung aufzeigen. In unserer richtigen stereoskopischen Ableitung Abb. 22 (obere Reihe) lassen wir die Vertikalableitung 0—3 unverändert, ändern vielmehr die horizontale Ableitung 1—0 in die horizontale Ableitung 2'—0 um. Daher muß in den beiden Vektordiagrammen der oberen Reihe (Abb. 22) die vertikale Komponente gleich

sein, d. h. beide Vektordiagramme haben *genau die gleiche Höhe*. Sie haben aber *verschiedene Breite* wegen der Änderung der horizontalen Komponente. Mit anderen Worten: die Drehung des Vektordiagramms aus der Frontalebene in die Diagonalebene ergibt eine Veränderung seiner *Breite*; indem wir beide Ebenen von vorn betrachten, erhalten wir ein richtiges stereoskopisches Bild. Diese Darstellung steht in völliger Übereinstimmung mit den Gesetzen des stereoskopischen Sehens, indem man dabei das gleiche Bild mit dem rechten und mit dem linken Auge anvisiert, d. h. also in einer etwas anderen Ebene betrachtet.

Demgegenüber blieb in Abb. 22 (untere Reihe) die Horizontalableitung 1—0 liegen, während die Ableitung 0—3 verändert wurde. Das bedeutet, daß die beiden Vektordiagramme der unteren Reihe *gleiche Breite* haben müssen, daß aber ihre vertikale Komponente, das ist ihre *Höhe*, *geändert* wird. Man erkennt das an den Abbildungen deutlich: daß im linksgelegenen Bild die oberhalb des Nullpunktes gelegene S-Schleife höher ist als im rechtsgelegenen Bild, daß aber im rechtsgelegenen Bild die Spitze des Vektordiagramms weiter nach unten reicht als im linksgelegenen Bild. Daher sind die beiden Bilder überhaupt nur schwer zur Deckung zu bringen.

Die *richtige* stereoskopische Darstellung der Vektordiagramme beruht darauf, daß *zeitlich koordinierte Punkte* beider Schleifen in beiden Bildern in *gleicher Höhe* liegen; diese zeitlich zusammengehörenden Punkte bringen die Augen zur stereoskopischen Deckung. Bei der unteren Reihe (Abb. 22) ist das nicht der Fall. Hier haben die zeitlich koordinierten Punkte *verschiedene* Höhe, infolgedessen ist das Auge gezwungen, zeitlich *nicht* zusammengehörende Punkte zur stereoskopischen Deckung zu bringen, wodurch das Bild, falls es überhaupt zustande kommt, einen *falschen* stereoskopischen Eindruck vermittelt. Die Gesetze des richtigen stereoskopischen Sehens sind hier nicht eingehalten, weil nicht das gleiche Bild in zwei verschiedenen Ebenen betrachtet wird, sondern das Bild verzerrt wird. Hiermit ist der grundsätzliche Unterschied aufgezeigt. Es geht daraus hervor, daß jeder stereoskopische Effekt, der auf diese Weise etwa dadurch entstehen mag, daß die Höhenunterschiede in einem Falle nicht groß sein mögen, durch den Zufall bedingt ist. Es handelt sich auch hierbei um einen *pseudostereoskopischen* Eindruck.

Diese Fehler entstehen nun natürlich auch dann, wenn man die Extremitätenstereographie von H. E. und W. HOLLMANN verwenden will. Auch hier müssen die Augen unter allen Umständen zeitlich nicht koordinierte Punkte zur Deckung bringen. Denn die Horizontalkomponente der Ableitung I im Triogramm bleibt ja in beiden Bildern gleich (wie ja auch das Ekg der Ableitung I gleiche Form zeigt), also müssen die Breiten beider Triogramme gleich sein. Die Unterschiede müssen durch Änderungen in der Vertikalen zustande kommen, denn Ableitung II und III werden verändert. Wenn H. E. und W. HOLLMANN einige stereoskopische Triogramme abbilden, die sich in ihren Breiten unterscheiden, so müssen ihnen auch hier irgendwelche Fehler unterlaufen sein. Wahrscheinlich liegen sie darin, daß die Autoren ihre zusammengehörenden Triogramme nicht gleichzeitig mit zwei Rohren aufnehmen, sondern nacheinander mit einem Rohr. Dann sind die Veränderungen durch atmungsbedingte Einflüsse ganz unkontrollierbar¹.

¹ Inzwischen ist eine weitere Arbeit erschienen [HOLLMANN, W. u. GUCKES: Arch. Kreislaufforsch. 4, 69 (1939)], in welcher die stereoskopische Triographie als klinische Methode dargestellt wird. In den Abbildungen sind die genannten Fehler erkennbar.

Somit ergibt sich, daß stereoskopische Darstellungen durch Verschiebung der unteren Elektrode (Elektrode 3 oder Beinelektrode) zu falschen Ergebnissen führen müssen. Eine klinische Methode der Vektordiagraphie darf sich solcher Darstellungen nicht bedienen.

III. Technik der Methode.

1. Der Siemens-Vektordiagraph.

(Von Dr. A. BUCKEL-Berlin. Siemens & Halske A.-G., Werk für Meßtechnik.)

Für den Techniker bestand die Aufgabe darin, in Anlehnung an die HELLER-schen Vorschläge ein Gerät zu erstellen, das allen Anforderungen des praktischen Betriebes gerecht wird.

Die äußerliche Gestaltung des Siemens-Vektordiagraphen wurde so vorgenommen, daß das eigentliche Aufnahmegerät und der Verstärkerteil zur weitgehenden Vermeidung von gegenseitigen Einstreuungen in zwei getrennten Gehäusen untergebracht und beide auf einem gemeinsamen Tisch aufgestellt sind. Damit ergab sich eine Dreiteilung des ganzen Gerätes (Abb. 23).

Die Wirkungsweise der Elektronenstrahlröhren (BRAUNschen Röhren), ihr Aufbau und ihre Schaltung im Betrieb sei im wesentlichen als bekannt vorausgesetzt¹. Es wurden Hochvakuumröhren verwendet. Ihre geringere Ablenkempfindlichkeit sowie der höhere Betrag an erforderlichen Betriebsspannungen im Vergleich zu gasgefüllten Röhren wurde in Kauf genommen gegenüber dem großen Nachteil der „Nullpunktsanomalie“ gasgefüllter Röhren (d. h. nicht proportionaler Ablenkempfindlichkeit in der Nähe der Nulllage).

Die am menschlichen Körper mittels geeigneter Elektroden abgegriffenen Herzaktionsspannungen werden, da ihr Betrag nur sehr gering ist, über entsprechend zugeordnete Verstärker den Ablenkplatten der beiden Elektronenstrahlröhren zugeführt, so daß auf deren Leuchtschirm in bekannter Weise Kurvenbilder entstehen. Diese Leuchtbilder werden über eine zweifache Aufnahmeoptik auf lichtempfindlichem Film abgebildet. Da die an die Verstärker zu stellenden Anforderungen sehr hoch sind, werden die benötigten Betriebsspannungen ausschließlich Trockenbatterien entnommen.

Die Abb. 24 zeigt in vereinfachter schematischer Darstellung, wie die einzelnen Ableitungen den verschiedenen Plattenpaaren der BRAUNschen Röhre zugeordnet sind. Dabei möge bedeuten, daß die mit R A bezeichneten Ablenkplatten der einen Röhre das für die spätere *stereoskopische* Betrachtung benötigte Bild für das rechte Auge liefert, während die mit L A bezeichneten Ablenkplatten der zweiten Röhre das entsprechende Bild für das linke Auge ergeben. Die Ableitung 0—1 aus der Frontalebene (vgl. Abb. 12 b) geht auf den Verstärker V_{0-1} und von da auf das waagrecht schreibende Plattenpaar der Röhre R A. Gleichzeitig geht die Ableitung 0—2' aus der Diagonalebene (vgl. Abb. 12 b) über den Verstärker V_{0-2} auf das waagrecht schreibende Plattenpaar der Röhre L A. Die der Frontal- wie der Diagonalebene gemeinsam angehörende Ableitung 0—3 kommt über den Verstärker V_{0-3} an die senkrecht schreibenden Plattenpaare sowohl der Röhre R A wie auch der Röhre L A. Auf diese Weise ent-

¹ ARDENNE, M. v.: Die Kathodenstrahlröhre. Berlin: Julius Springer 1933. — KLEIN, PAUL E.: Die praktische Verwendung des Elektronenstrahloszillographen. Berlin: Weidmannsche Buchhandlung 1936.

steht für das rechte und für das linke Auge je ein Bild, dem die senkrechte Komponente gemeinsam zugeordnet ist.

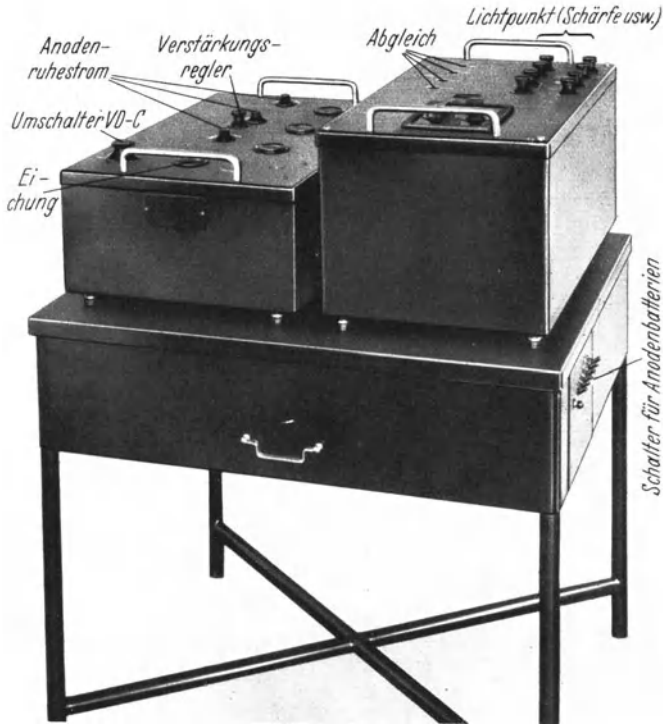


Abb. 23. Der Siemens-Vektordiagraph.

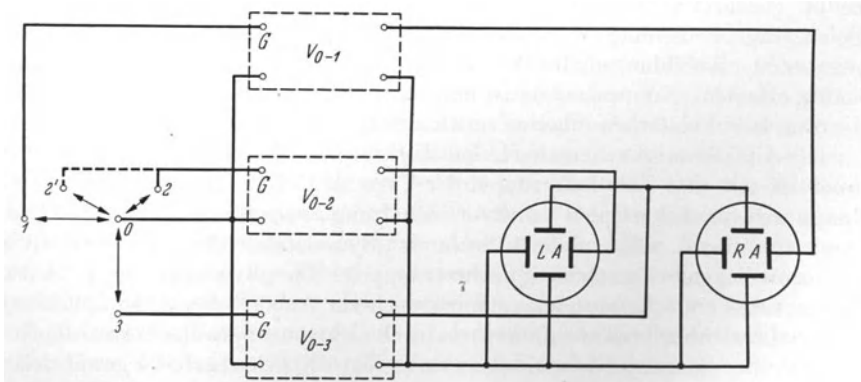


Abb. 24. Zuordnung der Ableitung zu den Plattenpaaren des BRAUNschen Rohres (schematisch).

Bei gleichzeitiger Ableitung aus der Frontal- und Sagittalebene zur Gewinnung eines räumlichen Bildes (Drahtmodell) wird an das Rohr L A die Ableitung 0—2 (Abb. 12a) angelegt.

Im folgenden sei nun eine kurze Beschreibung der Apparatur gegeben.

a) *Verstärkergerät.* Die für die drei Ableitungen 0—1, 0—2 (bzw. 0—2') und 0—3 erforderlichen *Verstärkereinheiten* sind durchaus gleichartig aufgebaut und in einem gemeinsamen Gehäuse enthalten (Abb. 23 links). Bekanntlich betragen die am menschlichen Körper abgreifbaren Herzaktionsspannungen maximal nur 1—2 Millivolt für die QRS-Schleife, für die T-Schleife nur Bruchteile davon. Andererseits benötigen die gewählten Elektronenstrahlröhren zur ausreichenden Ausleuchtung des Schirmes Ablenkspannungen in der Größenordnung von etwa 80 Volt. Daher erfordert eine R-Schleife im Betrage von 1 Millivolt eine 80000fache Verstärkung. Unsere Verstärker geben maximal

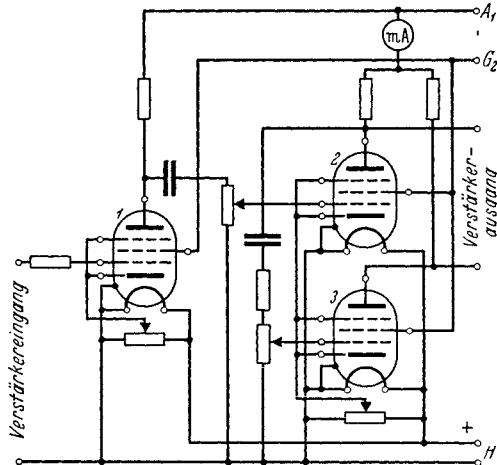


Abb. 25. Aufbau eines Einzelverstärkers im Siemens-Vektordiagramm (schematisch).

eine Verstärkung von etwa 350000. Man ist damit in der Lage, auch die T-Schleife in gewissen Fällen bevorzugt aus dem ganzen Vektordiagramm herauszugreifen und so weit zu verstärken, daß sie unter Berücksichtigung der Verkleinerung durch die Aufnahmeoptik im Verhältnis 1:2 immer noch mit etwa 10 mm Größe dargestellt wird, wenn ihr Betrag etwa $\frac{1}{4}$ Millivolt entspricht. Allerdings tritt bei dieser Aufnahme dann die QRS-Schleife aus dem Film heraus.

Die maximale Verstärkung kann durch einen *Verstärkerregler*, der zwischen der ersten und zweiten Stufe eines jeden

Verstärkers liegt und für alle drei Einheiten durch einen einzigen Bedienungsknopf gleichzeitig betätigt wird, *in sechs Stufen unterteilt* werden. Diese gleichzeitige Bedienung ist notwendig, damit die durch die Verstärkungswahl gegebenen „Abbildungsmaßstäbe“ die einzelnen Komponenten absolut gleichmäßig erfassen. Voraussetzung ist dabei allerdings, daß die Verstärkungsziffern der einzelnen Verstärkereinheiten einwandfrei gleich sind, was auch erreicht wurde.

Die Abb. 25 zeigt schematisch den *Aufbau eines Einzelverstärkers*. Jeder von ihnen ist mit drei Verstärkerrohren der Type A F 7 bestückt, von denen 2 als Spannungsverstärkerstufen in R—C-Schaltung ausgeführt sind (Verstärkung je etwa 420fach), während die 3. Stufe als „Symmetrierstufe“ geschaltet ist und die vorausliegende Verstärkung noch verdoppelt. Die „Symmetrierstufe“ hat den Zweck, den Verstärkerausgang „symmetrisch zur Anode“ den Ablenkplatten der Elektronenstrahlröhren zuzuführen, dadurch elektronenoptische Verzerrungen des Leuchtbildes zu vermeiden und die Punkt- bzw. Strichschärfe zu gewährleisten. Die negative Gittervorspannung ist bei der 1. Stufe fest eingestellt, da hier infolge der kleinen Eingangsspannungen ein Überschreiten des geradlinigen Teiles der Arbeitskennlinie nicht zu befürchten ist, bei der 2. Stufe und bei der Symmetrierstufe ist sie für jeden der drei Verstärker durch einen außenliegenden Bedienungsknopf nachstellbar und wird durch Konstanthaltung des Anodenruhestromes auf vorgeschriebenem Wert überwacht.

Die *Zeitkonstante* ist für alle Verstärkereinheiten auf je 1,1 Sekunden bemessen.

Vor den Eingangsklemmen der Verstärker liegt ein Schalter, der es ermöglicht, die Verstärkereingänge zur Beruhigung und zur Vermeidung wilder Aufladungen kurz zu schließen. Ferner ist eine *Eicheinrichtung* eingebaut, mittels der man durch Drücken auf eine Taste gleichzeitig auf alle drei Verstärker eine feste Eichspannung von 1 Millivolt geben kann. Man ist damit in der Lage, jederzeit die Empfindlichkeit der ganzen Apparatur in allen Komponenten auf ihre Übereinstimmung und auf ihren Betrag zu prüfen und bei Änderung derselben nachzustellen.

b) *Aufnahmegerät*. Das Aufnahmegerät (Abb. 23 rechts) ist mittels abgeschirmter Kabel mit dem Verstärkergerät elektrisch verbunden. Die Verstärker-Ausgangsleitungen gehen über eine *Abgleicheinrichtung* an die Ablenkplatten der Elektronenstrahlröhren. Die Abgleicheinrichtung dient dazu, für die Komponenten des Vektordiagramms bei einer festen Eingangsspannung am Verstärker (z. B. Eichspannung) übereinstimmende Ausschlagsgrößen auf den Leuchtschirmen beider Röhren einzustellen. Die Apparatur ist in sich so abgeglichen, daß nach einmal vorgenommener Einstellung auch bei Wahl einer anderen Verstärkungsstufe die Ausschläge der einzelnen Komponenten sich *nur im Verhältnis der Verstärkungsgrade* ändern. Der Nachweis dafür läßt sich einfach und sehr schön in der Weise führen, daß man beispielsweise ein Frontal- oder ein Extremitätenvektordiagramm gleichzeitig auf beide Röhren gibt. Die auf dem Film aufgenommenen Einzelaufnahmen beider Röhren müssen dann in allen Verstärkungsgraden beim Aufeinanderlegen zur Deckung gebracht werden können.

An einem eingebauten *Spannungsteiler* sind die zum Betrieb der BRAUNschen Rohre erforderlichen Spannungen einstellbar. Der Spannungsteiler enthält ferner eine Einrichtung, mittels der in gewissen Grenzen die Lage des Leuchtpunktes in der Nulllage nach allen Seiten verschoben werden kann. Die Leuchtbilder lassen sich durch eine Einblicköffnung in der Bedienungsplatte auch während der photographischen Aufnahme beobachten.

Das Aufnahmegerät enthält weiterhin die *Aufnahmekassette*. Es sind zwei Kassetten beigegeben, die wahlweise verwendet werden können. Die eine Kassette dient zur *Aufnahme der Vektordiagramme auf feststehendem Film*. Durch einen Drehknopf läßt sich der Film nach jeder Aufnahme um eine Bildbreite weiterbewegen. Da bei der Aufnahme des räumlichen und des stereoskopischen Vektordiagramms je zwei Aufnahmen erforderlich sind, die um den Mittenabstand beider Elektronenstrahlröhren auseinander liegen, andererseits auch das dazwischen liegende Filmstück ausgenutzt werden sollte, ist durch eine besondere Ausgestaltung des Filmtransportes dafür Sorge getragen, daß keine Doppelbelichtungen stattfinden. Die zweite Kassette enthält ein *Ablaufwerk*, so daß mit ihr unter Benutzung von nur einer der beiden Elektronenstrahlröhren und nur eines Plattenpaares die *Komponentenelektrokardiogramme* oder auch *gewöhnliche Extremitäten-Elektrokardiogramme* auf laufendem Film aufgenommen werden können. Die Aufnahmeoptik ist jeweils in den Kassetten eingebaut.

c) *Batterietisch*. Das Apparatgestell enthält in einem Schubkasten die benötigten Trockenbatterien, und zwar 12 normale Anodenbatterien von je 100 Volt. Der zur Heizung der Verstärker- und Elektronenstrahlröhren erforderliche 4 Volt-Akkumulator findet unter dem Tisch Aufstellung. Mittels berührungs-

schutsicherer Stecker werden die einzelnen Betriebsspannungen an den Batterien nach Maßgabe der Aufschriften gesteckt. In geschlossenem Zustand des

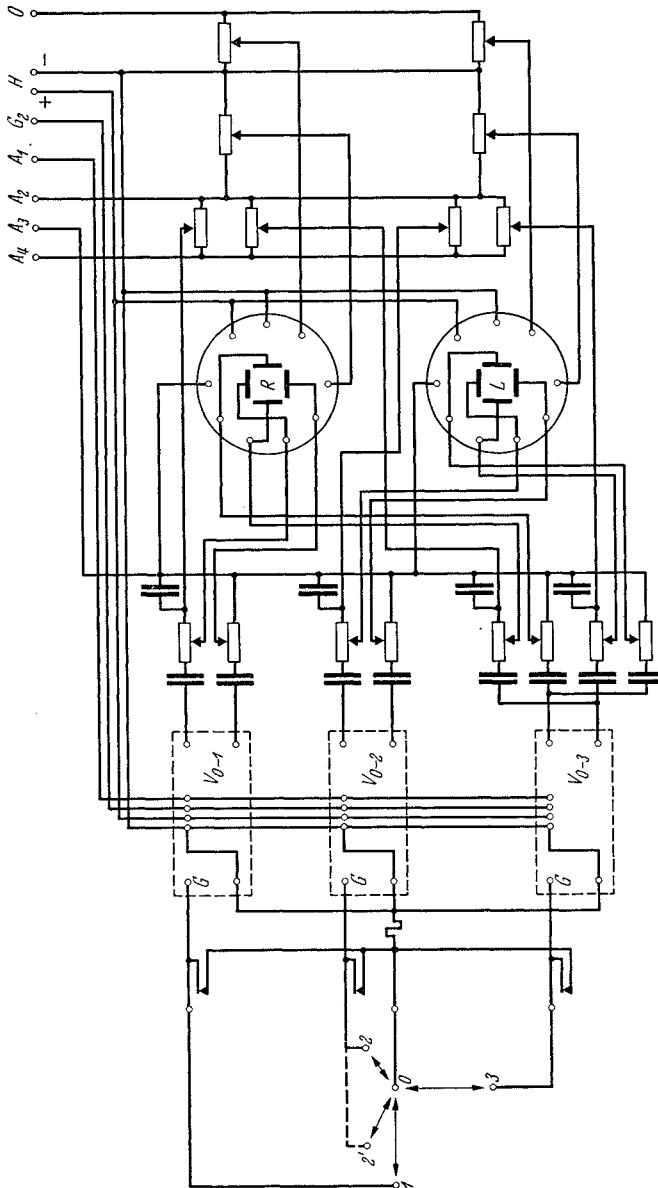


Abb. 26. Siemens-Vektordiagramm. Gesamtschaltung.

Schubkastens sind die Zuleitungen nicht mehr zugänglich. Ein am Tisch angebrachter mehrpoliger Schalter dient zur Ein- und Ausschaltung der Batterien.

Die Abb. 26 zeigt schematisch die Gesamtschaltung des ganzen Gerätes.

d) *Inbetriebsetzung und Abgleichung.* Zunächst wird der mit C und V D bezeichnete Umschalter (Patientenumschalter) auf die Marke C, das ist die Ruhestellung, gedreht. Die Verstärkereingänge sind damit kurzgeschlossen. Dann erst dürfen nach dem Anschluß der Anodenbatterien und des Heizakkumulators der Hauptschalter und damit die Betriebsspannungen eingeschaltet werden. Nach etwa einer Minute wird auf jeder der beiden BRAUNschen Röhre ein mehr oder weniger scharfer Leuchtpunkt entstehen, dessen Helligkeit durch Betätigung der Drehknöpfe „*Punkthelligkeit*“ verändert und dessen Schärfe durch die Drehknöpfe „*Punktschärfe*“ auf ein Optimum eingestellt werden kann. Mittels der Drehknöpfe „*Punktlage*“ kann man für jede Röhre den Lichtpunkt genau in die Mitte des Leuchtschirmes bringen.

Von ausschlaggebender Bedeutung für die Richtigkeit der später aufzunehmenden Vektordiagramme ist nun die *Abgleichung der Komponentenausschläge*, die mit besonderer Sorgfalt vorgenommen werden muß, dann aber für eine lange Betriebsdauer unverändert beibehalten werden kann. Auf der linken Hälfte der Bedienungsplatte des Aufnahmeapparates befinden sich 4 Einstellschlitze, von denen je einer mit den Bezeichnungen 0—1, 0—2, 0—3 R A und 0—3 L A versehen ist und die zunächst auf ihre Nullstellung gebracht werden müssen. Die Bezeichnungen entsprechen den jeweiligen Ableitungskomponenten des Vektordiagrammes. Den Verstärkungswähler bringt man auf eine mittlere Stellung. Dreht man nun den Schlitz 0—3 R A etwas auf und drückt gleichzeitig mehrmals kurz die Eichaste, so wird man auf der Röhre R A sehen, daß der Lichtpunkt im Rhythmus der Betätigung der Eichaste Ausschläge macht, deren Größe durch weiteres Aufdrehen von 0—3 R A auf den gewünschten Betrag gesteigert werden kann. In gleicher Weise und auf die genau gleiche Ausschlagsgröße stellt man nun die Komponente 0—3 L A durch Aufdrehen dieses Schlitzes ein.

Man könnte nun genau so auch die waagerechten Komponenten 0—1 und 0—2 auf den gleichen Ausschlagsbetrag einstellen. Man müßte zu diesem Zweck aber erst 0—3 R A und 0—3 L A wieder auf die Nullstellung bringen, womit die Einstellung dieser Komponenten wieder aufgehoben würde, oder man müßte die Apparatur so einrichten, daß die Eichspannung auf die senkrechten und waagerechten Komponenten der Röhren einzeln gegeben werden kann. Einfacher aber ist es, und man kommt mit nur einer Eichaste aus, wenn man sich die Gesetze der vektoriellen Addition zunutze macht. Bekanntlich setzen sich zwei zueinander senkrechte Komponenten zu einer Resultierenden zusammen, die dann einen Winkel von genau 45° mit den Komponenten bildet, wenn die beiden Komponenten dem Betrage nach gleich sind. Läßt man also die vorhin geschilderte Einstellung der Komponenten 0—3 R A und 0—3 L A bestehen und dreht dazu noch beispielsweise den Schlitz 0—1 auf, so wird man sehen, daß auf der Röhre R A der Lichtpunkt beim Aufdrehen und gleichzeitigen mehrmaligen Drücken der Eichaste sich gegen die vorher innegehabte Richtung beim Ausschlagen neigt. Hat diese Neigung genau 45° erreicht, so ist das nach dem oben Gesagten das Kriterium dafür, daß die Ausschläge für die Komponenten 0—3 R A und 0—1 genau gleich groß sind. Die Komponente 0—2 ist während dieser Betätigung der Größe und Richtung nach noch unverändert geblieben. Erst durch Aufdrehen von 0—2 läßt sich auch die Röhre L A in gleicher Weise einstellen.

Damit ist der Komponentenabgleich, der auch den Abgleich der nie ganz übereinstimmenden Empfindlichkeiten der Ablenkplatten der Elektronenstrahlröhren einschließt, vollzogen. Solange die Betriebsspannungen und die Anodenruhestrome der Verstärker den vorgeschriebenen Werten entsprechen, wird sich an diesem Abgleich nichts ändern. Zeigen umgekehrt bei einer zwischendurch vorgenommenen Prüfung die Ausschläge bei gleicher Größe immer eine Neigung von 45° gegen die Waagerechte, so ist das ein Kennzeichen dafür, daß der Abgleich noch in Ordnung und die Apparatur damit betriebsbereit ist.

Für den *Anschluß der Ableitungselektroden* stehen entsprechend den beim Vektordiagramm benötigten Ableitungspunkten 4 Eingangsklemmen am Verstärkergerät mit geschirmten Zuleitungen zur Verfügung, auf die mittels des Patientenschalters umgeschaltet werden kann.

2. Die Aufnahme der Vektordiagramme.

Der Vektordiagramm wird in der beschriebenen Weise in Betrieb gesetzt und geeicht. Der Umschalter steht dabei auf der Marke C, der Verstärkungsregler auf Verstärkungsstufe 1. Punktschärfe und Helligkeit werden richtig eingestellt.

Die *Elektroden* bestehen aus dünnen Kupferplatten von 5 cm Durchmesser. Zuerst werden die Elektroden 0 und 1 angelegt: *Elektrode 0 liegt im Winkel, der vom linken Schultergelenk und dem lateralen Teil des linken Schlüsselbeins gebildet wird, Elektrode 1 dicht unter dem rechten Schlüsselbein¹, so daß sie etwa mit ihrem äußeren Rand die rechte Medioclaviculärlinie berührt. Sodann wird der Abstand 0—1 ausgemessen und die Elektrode 3 in gleichem Abstand senkrecht unter die Elektrode 0 gelegt. Die Elektrode 2' wird hinter die Elektrode 1 in gleicher Höhe auf den Rücken gelegt, die Elektrode 2 in gleicher Weise hinter die Elektrode 0* Zwischen Kupferplättchen und Körper wird eine Zellstofflage von der Größe der Elektroden gelegt, die mit 10%iger Kochsalzlösung durchfeuchtet ist. Die Haut wird vorher mit Alkohol abgerieben.

Zuerst werden die Elektroden 1, 0, 3 und 2' zur *Aufnahme der stereoskopischen Bilder* durch Kabelanschlüsse mit den bezeichneten Kontakten des Apparates verbunden, der Umschalter auf Marke VD gestellt und abgewartet, bis die Vektorschleifen auf dem Leuchtschirm erscheinen. Dann wird der Verstärkungsregler auf die gewünschte Verstärkungsstufe eingestellt, wobei darauf zu achten ist, daß der Anodenruhestrom auf 1,1 Milliampere verbleibt.

Für die Darstellung des ganzen Vektordiagramms (VD) wählt man gewöhnlich Stufe 2—4, für die genaue Darstellung der „Mitte“ des VD (S- und T-Vektor) die Stufe 5 oder 6.

Durch Bedienung des Auslösers der Kassette für stehenden Film wird unter ständiger Beobachtung des Leuchtschirmes ein Vektordiagramm photographiert. Mittels des Drehknopfes wird der Film um eine Bildbreite weitergedreht, die nächste Aufnahme gemacht usw.

Nachdem auf diese Weise die genügende Anzahl Aufnahmen aus der Frontal- und der Diagonalebene für die stereoskopische Darstellung angefertigt worden ist, wird der Umschalter wieder auf Marke C gestellt und nunmehr die bisher an der Elektrode 2' liegende Zuleitung mit der Elektrode 2 verbunden, wodurch

¹ Beide Elektroden liegen also *höher*, als es die schematische Abb. 6 zeigt.

an das Rohr LA die *sagittale Ableitung* angeschlossen wird. In gleicher Weise wie vorher werden nun die Aufnahmen aus der Frontalebene und der Sagittalebene gemacht.

Danach werden die *Komponenten-Ekg* geschrieben. Zu diesem Zweck wird die Kassette für stehenden Film mit der anderen ausgetauscht, die ein Ablaufwerk enthält. Die Ableitungen 0—1, 0—3 und 0—2 werden einzeln nacheinander auf ein waagerechtes Plattenpaar geschaltet und die Ko-Ekg auf laufendem Film aufgenommen.

In der gleichen Weise kann man die *Extremitäten-Ekg* aufnehmen.

Will man noch *Vektordiagramme von den Extremitäten* schreiben (s. Kap. C III), so wird die Ableitung I auf die waagrecht schreibenden Plattenpaare (vorher 0—1), die Ableitung III auf die senkrecht schreibenden Plattenpaare (vorher 0—3) beider Rohre geleitet. Die Vektordiagramme werden wieder auf stehendem Film in der gewünschten Verstärkerstufe aufgenommen. Diese Aufnahme benutzen wir zur Kontrolle der Röhren: sind sie richtig eingestellt, so müssen die Vektordiagramme beider Rohre genau übereinstimmen.

C. Ergebnisse der klinischen Vektordiagraphie.

Da wir uns bei der Entwicklung unserer Methode von der Extremitäten-Elektrokardiographie frei gemacht hatten, ergab sich für die klinische Anwendung zunächst diese Forderung: unsere Vektordiagraphie muß als selbständige Methode auch zunächst selbständig und unabhängig vom Extremitäten-Ekg ausgewertet werden.

Die erste Aufgabe bestand darin, die Merkmale des *normalen* Vektordiagramms zu erkennen und zu beschreiben. Daraus ergaben sich dann Kriterien für das, was pathologisch sein mußte. Indem wir diese Untersuchungen ohne Rücksicht auf das Extremitäten-Ekg durchführten, erkannten wir auch die Leistungsbreite unserer Methode.

Als wir dann die klinisch nötige Verknüpfung mit der Elektrokardiographie herstellten, ergab sich, daß bestimmte Typen von Extremitäten-Ekg ganz bestimmten Typen von Vektordiagrammen zuzuordnen waren. Das ist natürlich. Denn es handelt sich ja um *einen* elektrischen Vorgang, der nur auf zwei verschiedene Arten dargestellt wird. So kann die Vektordiagraphie im Grunde genommen nichts anderes als konstruktive Darstellungen aus den Elektrokardiogrammen bestätigen. Würde man räumliche Konstruktionen aus Elektrokardiogrammen in sagittalen Ableitungen versuchen, so müßte sich auch dabei grundsätzlich das gleiche ergeben, wie aus unseren Vektordiagrammen. Der Vorteil der räumlich-stereoskopischen Vektordiagraphie liegt natürlich in der Einfachheit und Anschaulichkeit der Darstellung.

Aus den zunächst empirischen Feststellungen über die Zusammenhänge von Elektrokardiogramm und Vektordiagramm ergab sich dann die gegenseitige Ergänzung beider Methoden:

Der klinische Wert der Elektrokardiographie bleibt unberührt, die Vektordiagraphie hat ihre eigenen Aufgaben; sie wird nur einen Teil der bisherigen Aufgaben der Elektrokardiographie übernehmen und damit allerdings dazu führen, daß der für die Elektrokardiographie geeignete Aufgabenkreis deutlicher umschrieben wird. Die *Elektrokardiographie* hat alle zeitlichen Verhältnisse

festzustellen: jede Art von Rhythmusstörung, die Breite von QRS als Maß der Ausbreitungszeit der Erregung, den QT-Abstand als Maß für die Erregungsdauer. Ferner gibt das Verhalten von ST und T einen Ausdruck der Erregungsform der Herzmuskelteilchen, der im VD nicht dargestellt wird. Das VD läßt sich nicht auf den einphasischen Aktionsstrom als Grundelement zurückführen. Die *Vektordiagraphie* dagegen wird einen besseren Aufschluß über alles geben, was bisher aus der Höhe und Richtung der Ekg-Zacken gefolgert wurde, also über die Lage des Herzens und der beiden Herzkammern zueinander, über das „Überwiegen“ und über das „Überdauern“ eines Kammerteiles in der Erregung, über lageändernde Einflüsse (Atmung), über Störungen der Erregungsausbreitung. Darüber hinaus verhilft die Vektordiagraphie zu einer

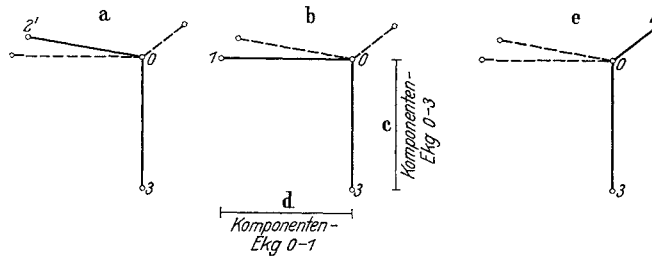


Abb. 27. Schema zur Anordnung der klinischen Vektordiagramme in den Abb. 31—40, 43—65 und 67. a Diagonales VD. b Frontales VD. Diese beiden Vektordiagramme müssen durch ein Stereoskop betrachtet werden, sie ergeben das klinisch-stereoskopische VD. c und d Die beiden Komponenten-Ekg, die zusammen das frontale VD b ergeben. e Sagittales VD. Die Zusammensetzung von b und e ergibt das räumliche Vektordiagramm (Drahtmodell), das mit dem stereoskopischen Bild aus a und b übereinstimmt.

Klärung strittiger Fragen der Elektrokardiographie, wie umgekehrt das Ekg zum Verständnis des VD beitragen muß.

Trotzdem wir uns in der folgenden klinischen Darstellung auf *Untersuchungen an etwa 500 Gesunden und Kranken* stützen, betrachten wir sie nur als einen Anfang. Die *Methode* steht für uns zur Zeit noch im Vordergrund. Ihre *spezielle* klinische Verwendung im Rahmen der gesamten Untersuchung *eines* Kranken kann sich erst aus viel größerer Erfahrung ergeben.

In den klinischen Abb. 31 ff. zeigt die erste Reihe (Abb. a) das Extremitäten-Ekg; in einigen Abbildungen steht dahinter das Ekg 0—3 in der der Ableitung III entsprechenden Stellung. Die folgenden Reihen (Abb. b usw.) zeigen die Vektordiagramme.

Damit Aufnahme und Anordnung bei den klinischen Abbildungen b richtig verstanden wird, gebe ich in Abb. 27 noch ein Schema dafür, das ich mit den Abb. 31 ff. zu vergleichen bitte.

Abb. 27. Links auf der Abbildung (Figur a) steht das Vektordiagramm, das in der *diagonalen* Ableitung 2'—0—3 aufgenommen ist, in der Mitte (Figur b) das VD in der *frontalen* Ableitung 1—0—3. Diese beiden Vektordiagramme der klinischen Abbildungen müssen durch ein *Stereoskop* betrachtet werden, sie geben die klinisch-stereoskopische Darstellung des VD.

Zur Kontrolle sind in Figur c und d die *Komponenten-Ekg* der Ableitungen 0—3 und 0—1, die zusammen das frontale VD b ergeben, in der richtigen Stellung abgebildet.

Bezüglich der Größe der Ausschläge dieser Ko-Ekg ist zu bemerken, daß sie nicht immer den Maßen des stereoskopischen Vektordiagramms entspricht. Das liegt daran, daß wir

die Vektordiagramme in mehreren verschiedenen Verstärkungen aufnehmen, die Ko-Ekg jedoch nur in einer Verstärkung. Sobald ich daher die Vektordiagramme in einer anderen Verstärkung abbilde, als sie der Verstärkung der Ko-Ekg entspricht, ergeben die Abbildungen die genannten Differenzen. Das wirkt auch nicht störend, sobald man nämlich nach kurzer Übung die gedankliche Übertragung der Ko-Ekg auf das VD zustande bringt. Auch die beiden Ko-Ekg untereinander sind bezüglich der Ausschlagsgrößen nicht streng vergleichbar, da sie nicht gleichzeitig, sondern nacheinander geschrieben sind.

Die Figur e zeigt schließlich das Vektordiagramm aus der *sagittalen* Ableitung 2—0—3. Wenn man das frontale VD b und das sagittale VD e gedanklich zu einem räumlichen Bild zusammensetzt, entsprechend unseren Drahtmodellen (Abb. 10), so ist dieses identisch mit dem stereoskopischen Bild (a und b). Oder: Das Vektordiagramm e stellt die Seitenansicht des stereoskopischen VD dar.

Das sagittale Vektordiagramm e ist mit der gleichen Verstärkung geschrieben, wie die stereoskopischen Vektordiagramme, aber es ist nicht gleichzeitig mit ihnen aufgenommen. Wenn die vertikalen Maße der Vektordiagramme b und e, die ja bei gleichzeitiger Schreibung *genau* übereinstimmen müßten, bisweilen diese strenge Übereinstimmung vermissen lassen, so liegt das daran, daß die Aufnahmen nicht in genau derselben Atemphase erfolgten. Das Ko-Ekg 0—3 stellt die senkrechte Komponente auch des sagittalen Vektordiagramms dar, da es sich ja um die gleiche Ableitung 0—3 handelt, wie bei den frontalen und diagonalen Vektordiagrammen. Es gilt hier also auch das soeben Gesagte: wenn die senkrechte Komponente mit der Höhe des VD nicht übereinstimmt, so liegt das daran, daß eine andere Verstärkung benutzt worden ist.

In den Unterschriften zu den klinischen Abbildungen sind die Verstärkungsstufen des Siemens-Apparates angegeben, mit welchen die betreffenden Vektordiagramme angefertigt sind.

Zu der Reproduktion der Vektordiagramme ist zu bemerken, daß sie teilweise etwas nachgezeichnet werden mußten, und daß der Lichthof um den Nullpunkt retouchiert wurde. Denn bei einfacher Kopierung auf lichtempfindliches Papier hat sich die für den Druck nötige Deutlichkeit nicht erreichen lassen. Bei *Betrachtung der Originalfilme im durchfallenden Licht* ist der Kurvenzug genau so klar, wie hier in der Reproduktion.

I. Das normale Vektordiagramm.

Die in diesem Abschnitt darzulegenden empirisch gefundenen Kennzeichen sind an den Vektordiagrammen von nunmehr etwa 200 herzgesunden Menschen festgestellt (s. auch SCHELLONG, SCHWINGEL und HERMANN).

1. Normale Herzlagen und Steillagen.

Für das VD herzgesunder Personen mit normaler Herzlage lassen sich bei den geschilderten Ableitungen *bestimmte Merkmale* feststellen. Sie betreffen das Kammer-VD, also die *QRS-Schleife* und die *T-Schleife*. Sie sagen etwas aus a) über den Umlaufsinn und über die Ebene, in der die QRS-Schleife verläuft; b) über die räumliche Lage der T-Schleife zu der QRS-Schleife.

Ich will diese Merkmale an den schematischen Abb. 28, 29 und 30 darlegen.

a) Die QRS-Schleife.

Der Umlaufsinn der Schleifen des VD ist aus den Ko-Ekg zu bestimmen, wie in Kap. B I 2 schon ausführlich dargestellt.

Die Abb. 28—30 sind zur leichteren Orientierung mit einem Bezugskreuz versehen, dessen Schnittpunkt mit dem Nullpunkt des Vektordiagramms zusammenfällt. Die frontale Fläche wird dadurch in 4 Quadranten geteilt, durch die das VD hindurchläuft.

Die Bezeichnung rechts und links im VD entspricht stets der rechten und linken Körperseite.

Man betrachte zunächst das rechts abgebildete Vektordiagramm der Abb. 28 ohne Stereoskop, also in rein frontaler Projektion. Der Q-Anteil tritt nach oben



Abb. 28. Stereoskopische Darstellung eines normalen Vektordiagramms (schematisch). Durch ein Stereoskop zu betrachten! Erläuterung im Text.

in den linken oberen Quadranten, dann biegt die Schleife nach unten in den linken unteren Quadranten, bildet hier die Spitze Sp, tritt dann nach aufwärts

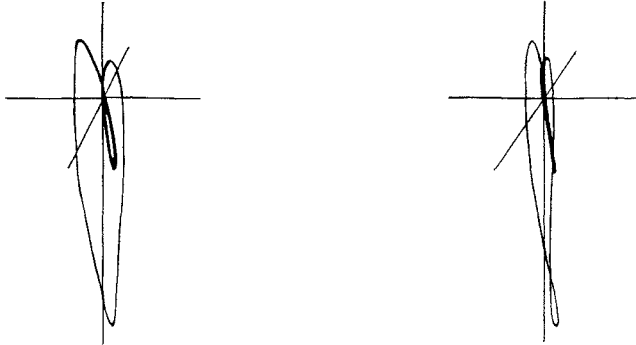


Abb. 29. Stereoskopische Darstellung eines normalen Vektordiagramms, fast in der Sagittalebene (schematisch). Erläuterung im Text.

in den rechten unteren, dann in den rechten oberen Quadranten, um dann von rechts oben her an den Nullpunkt zurückzutreten.

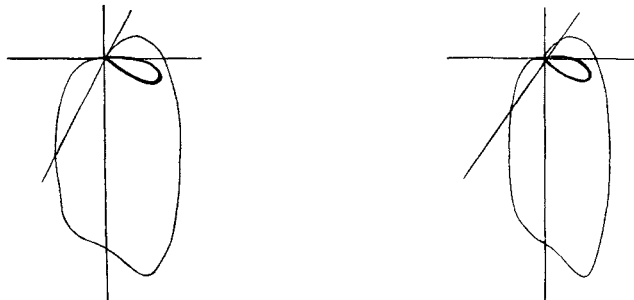


Abb. 30. Stereoskopische Darstellung eines normalen Vektordiagramms in der Diagonalebene (schematisch). Erläuterung im Text.

Wenn man die frontale Ansicht der Abb. 29 und 30 betrachtet, so sieht man, daß der Q- und S-Teil mehr oder weniger über die Horizontale erhoben sein kann; die Spitze Sp kann mehr oder weniger weit von der durch den Null-

punkt gehenden Senkrechten entfernt liegen (sie kann auch im rechten unteren Quadranten liegen). In Frontalprojektion kann die Schleife QRS mehr oder weniger breit sein, ihr absteigender und aufsteigender Schenkel können sich überschneiden (Abb. 29) und dadurch, frontal gesehen, eine „Öse“ bilden.

Die Frontalprojektion kann also recht verschieden aussehen und ist deshalb allein nicht charakteristisch, zur Beurteilung eines VD genügt sie nicht. Ausschlaggebend ist vielmehr das räumlich-stereoskopische Bild, welches die Verschiedenheit der Frontalansichten dahin aufzuklären vermag, daß es sich um Drehungen der Ebene von QRS handelt.

Man muß also die Abbildungen nunmehr durch ein Stereoskop betrachten. Zur besseren Darstellung habe ich durch den Nullpunkt noch eine weitere Gerade gezogen, welche sagittal zu denken ist; es entsteht ein räumliches Koordinatensystem, in welchem 4 Quadranten vor einer mittleren Frontalebene und 4 Quadranten hinter dieser Frontalebene liegen.

Die Abb. 28 zeigt bei Betrachtung durch ein Stereoskop folgendes. Der Schleifenteil Q ist nach links und oben gerichtet, er springt dabei nach vorn; auch der abwärts gerichtete Schleifenteil von R springt zunächst noch weiter vor, um dann in bogenförmigem Verlauf hinter die Frontalebene zurückzutreten. Die Spitze Sp liegt hinten im linken unteren Quadranten. Der aufsteigende Teil von R tritt dann allmählich weiter nach vorn; er gelangt von hinten aus dem rechten oberen Quadranten an den Nullpunkt zurück.

In Abb. 29 springt Q und der absteigende Teil von R nur ein wenig nach links, aber stark nach vorn vor, die Spitze tritt bereits in die Frontalebene zurück, der aufsteigende Teil von R liegt weit hinten und der S-Teil gelangt von weit hinten und oben rechts zum Nullpunkt zurück. Dadurch wird das Verhalten der frontalen Projektion geklärt; nur in der Frontalansicht erscheint die QRS-Schleife schmal, bei stereoskopischer Betrachtung aber erkennt man, daß sie ebenso „weit offen“ ist, wie die QRS-Schleife der Abb. 28; nur liegt sie fast in einer Sagittalebene.

Das VD Abb. 30 liegt in einer Diagonalebene, der S-Anteil der Schleife erreicht nicht den linken oberen Quadranten, sondern tritt vom linken unteren Quadranten, und zwar von hinten an den Nullpunkt zurück.

Wenn ich davon spreche, daß der S-Teil der QRS-Schleife „zum Nullpunkt“ zurücktritt, so ist dabei noch die Einschränkung zu machen, daß gelegentlich die S-Schleife nicht ganz den Nullpunkt erreicht, sondern an diesem vorbei in die T-Schleife übergeht. Das ist dann der Fall, wenn im Komponenten-Ekg das ST-Stück nicht genau auf der Nulllinie liegt, sondern darüber oder darunter. Schreibt das ST-Stück des Ekg (auf bewegtem Film) eine horizontale Linie, so zeichnet das Vektordiagramm (auf stehendem Film) einen Punkt. Liegt das ST-Stück des Ko-Ekg auf der Nulllinie, so liegt der betreffende Teil des VD im Nullpunkt; liegt aber das ST-Stück des Ko-Ekg oberhalb oder unterhalb der Nulllinie, so liegt der ST-Teil des VD oberhalb oder unterhalb oder seitwärts vom Nullpunkt. Wenn wir also von der Rückkehr zum Nullpunkt sprechen, so beziehen wir das auch auf die Rückkehr zu einem ST-Punkt oder einer kurzen ST-Strecke, die nicht genau mit dem Nullpunkt des gedachten Koordinatensystems zusammenfällt. Die Erkennung dieser Dinge bereitet übrigens keinerlei Schwierigkeiten, ich wollte nur darauf hinweisen, um jedes Mißverständnis auszuschließen.

Wenn ich von der Ebene der QRS-Schleife spreche, so handelt es sich nicht um eine Ebene im strengen Sinne, sondern um eine „Hauptebene“, die wohl in sich ein wenig torquiert sein kann, namentlich in ihrem Spitzenteil. In Abb. 29

ist das in dem äußersten Spitzenteil der Fall, ebenso in Abb. 39 b und 22, obere Reihe. Manchmal erscheint die Ebene der QRS-Schleife ein wenig gewellt.

Wie die Abbildungen zeigen, bildet die QRS-Schleife in ihrer Hauptebene eine Art *Ellipse*, *gewöhnlich von ziemlich stetigem Verlauf*. Die Linienführung kann aber gelegentlich *Ein- oder Ausbuchtungen* zeigen, die wir auf Grund unserer Erfahrungen dann als normal betrachten, wenn sie erstens einen nur flach-bogenförmigen Verlauf zeigen und zweitens aus der Hauptebene nicht wesentlich herausfallen. Eine solche flache Einbiegung innerhalb der QRS-Ebene zeigt die schematische Abb. 30 da, wo sich die QRS-Schleife nach Bildung des Spitzenteiles nach hinten und aufwärts wendet. Auch die Abb. 34 b zeigt eine solche

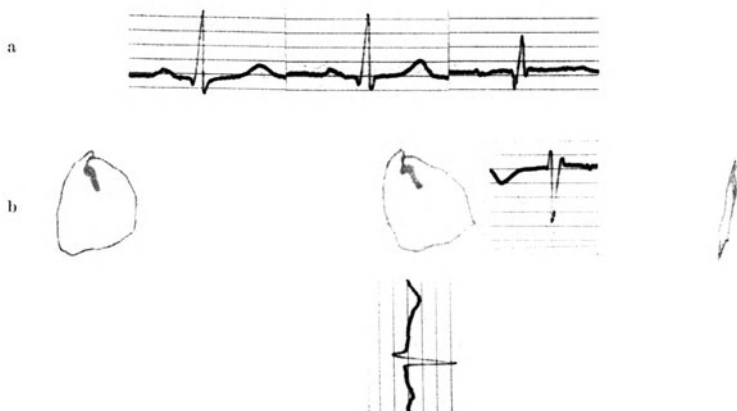


Abb. 31 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Normales VD. Verstärkerstufe 4.

flach-bogenförmige Ausbuchtung, die aus der Hauptebene nicht herausfällt. Ausbuchtungen jedoch, die aus der Hauptebene wesentlich heraustreten, sind Zeichen einer Reizleitungsstörung. Darauf komme ich noch ausführlich zurück.

Somit ergeben sich folgende Merkmale des normalen Vektordiagramms:

Die QRS-Schleife liegt in einer Ebene, so daß kein Teil dieser Schleife aus dieser Hauptebene irgendwie erheblich herausgebogen ist. Sie kann dabei flache Ein- oder Ausbuchtungen zeigen.

Q und der Beginn von R verlaufen innerhalb dieser Ebene zunächst in die vorderen, links gelegenen Quadranten, und da QRS in einer Ebene liegt, tritt der S-Teil meist aus einem der hinteren rechts gelegenen Quadranten zum Nullpunkt zurück, meist von oben, wie in Abb. 28 und 29, gelegentlich von der Seite und unten, wie es Abb. 30 zeigt.

Die Ebene des VD kann mehr in einer Frontalebene (Abb. 28) oder Diagonalebene (Abb. 30) oder Sagittalebene (Abb. 29) liegen. Die „Grenzfälle“ sind etwa durch die Abb. 31 und 40 gegeben: in Abb. 31 zeigt die QRS-Schleife in der Frontalprojektion den größten Umfang, weil sie der Frontalebene zugewandt ist. In Abb. 40 ist die QRS-Ebene schon etwas über die Sagittalebene hinaus gedreht, so daß in der Frontalansicht QRS entgegen dem Uhrzeigersinne verläuft. Das Charakteristische ist immer, daß der absteigende Schenkel der R-Schleife räumlich *vor* dem aufsteigenden liegt. Davon kann man sich an allen Sagittalaufnahmen der Abb. 31—40 überzeugen.

Nicht normal dagegen wäre es, wenn in den Abb. 28—30 der Q-Anteil nach hinten zurückspringen würde und der aufsteigende Teil von R bzw. S von vorn zum Nullpunkt zurückkehren würde. Der Spielraum für die Ebene des normalen VD zwischen der Frontal- und der Sagittalebene ist durch einen Winkel von etwa 90° begrenzt.

Hinzufügen möchte ich, daß die Rückkehr von S zum Nullpunkt von hinten kein Merkmal ist, das für sich allein gilt. Man muß es im Zusammenhang mit

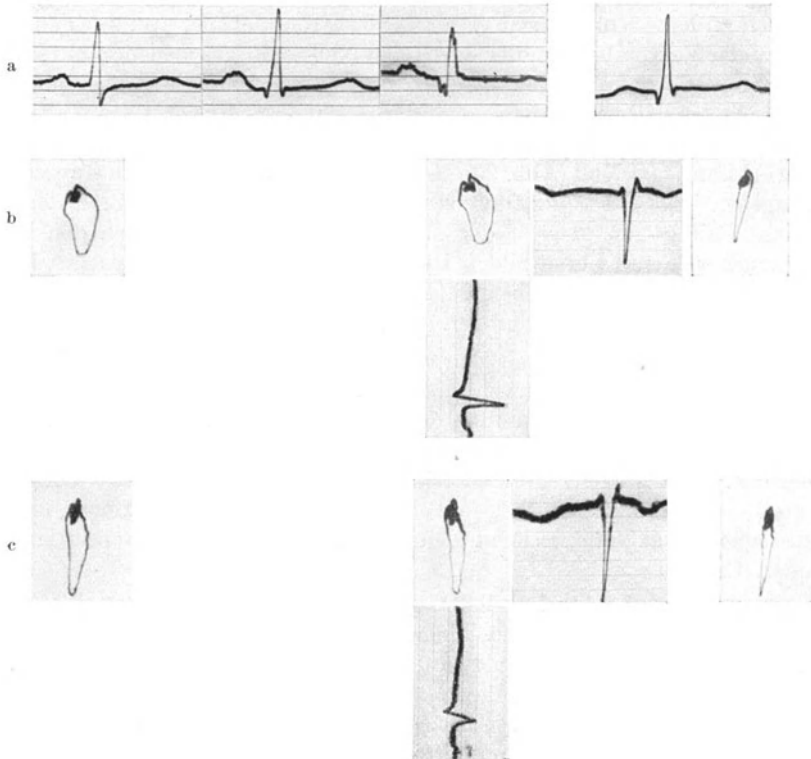


Abb. 32a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3. b Normales VD. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 3.

der Lage der Ebene betrachten. So ergeben z. B. die Abb. 31 b und 34 b und c, daß der S-Anteil, eben bevor er von oben zum Nullpunkt zurücktritt, noch etwas nach vorne tritt, was auch aus den sagittalen Aufnahmen deutlich hervorgeht. Das ist natürlich nicht „pathologisch“, sofern die anderen Merkmale erfüllt sind.

Einschalten möchte ich hier die Bemerkung, daß die Bestimmung des Umlaufsinnes aus den Ko-Ekg nur für den Anfang etwas mühsam erscheint. Bei einiger Übung aber ist man bald soweit, daß man die Ko-Ekg nur für schwierigere Fälle von Reizleitungsstörungen usw. gebraucht, sonst aber den Vektordiagrammen ohne weiteres „ansieht“, welchen Umlaufsinne sie haben. Das gilt auch für Querlagen, Links- und Rechtstypen usw. Es kommt, wie bei jeder Methode, nur auf die Übung an.

Für die räumliche Lage der QRS-Ebene gesunder Herzen sind Thoraxbau und Herzlage weitgehend verantwortlich. Bei Steillagen des Herzens liegt die QRS-Ebene häufig sagittal. Ob die Lage der Ebene bei gesunden Herzen auch mit der Funktion des Herzens zusammenhängt, kann erst bei großer Erfahrung entschieden werden.

Eine deutliche Abhängigkeit von der Lage des Herzens zeigt die Lage der *Diagrammspitze* *Sp* oder, wenn eine eigentliche Spitze nicht ausgesprochen ist, die Lage des unteren Bogenteiles. Dieser Spitzenteil kann mehr nach vorne oder nach hinten zu liegen, meist liegt er hinter der Frontalebene, und zwar so, daß der Winkel der Vektorebene zu der durch den Nullpunkt gezogenen Senkrechten zwischen 0 und 45° beträgt (Abb. 29 und 28). Der Spitzenteil liegt aber gewöhnlich auf der linken Seite, und hier scheint der *Abstand von der durch den Nullpunkt gelegten Senkrechten* aufschlußreich zu sein: bei langem und schmalen Thorax ist dieser Abstand fast Null (Abb. 29), bei breitem Thorax und hohem Zwerchfellstand dagegen liegt der Spitzenteil weiter links außen. Der Winkel, den die Verbindungslinie 0 —*Sp* (das ist der „Spitzenvektor“) zu der durch den Nullpunkt gezogenen Senkrechten bildet, ist also stark von der anatomischen Herzlage abhängig: Steillagen ergeben einen kleinen Winkel und, wie vorgreifend bemerkt sei, Querlagen einen großen Winkel.

Man kann diese Abhängigkeit von der Lage natürlich auch durch das Verhalten des „Winkels α “ ausdrücken, der für das Dreieckschema Bedeutung hat. Wir können das auf unser räumlich gewonnenes Vektordiagramm übertragen und als Winkel α den Winkel zwischen der durch den Nullpunkt gelegten Horizontalen und dem Spitzenvektor bezeichnen. Dann ist der Winkel α bei Steillagen groß — in Abb. 29 fast 90° —, bei Normallagen kleiner und noch kleiner bei Querlagen, ganz entsprechend den aus dem Dreieckschema seit langem bekannten Ergebnissen.

Empirisch hat man gefunden, daß *Steillagen* des Herzens im *Extremitäten-Ekg* gekennzeichnet sind durch eine nur kleine R-Zacke in Ableitung I im Verhältnis zu der R-Zacke III. Daß es sich dabei um keine strengen Beziehungen handelt, geht schon daraus hervor, daß die Spitzen der beiden R-Zacken nicht immer zeitlich zusammenfallen. Für das Dreieckschema dürfen nicht die Spitzen der Zacken, sondern nur zeitlich koordinierte Punkte verwandt werden. So ergeben sich gewisse Beziehungen zwischen unserem Vektordiagramm und dem Extremitäten-Ekg: wenn man aus diesem bei einfacher Betrachtung (ohne Konstruktion) eine Normallage oder Steillage erschließt, wird das durch das Vektordiagramm vielfach bestätigt, immer jedenfalls aufgeklärt, und zwar ganz besonders auch im räumlichen Verhalten.

In den Abb. 31—34 handelt es sich nach dem Extremitäten-Ekg zu urteilen, um „Normallagen“. Das wird durch das Vektordiagramm veranschaulicht. Der Spitzenvektor ist in den linken unteren Quadranten, und zwar nach hinten gerichtet, die Vektorspitze *Sp* hat noch einen gewissen Abstand von einer Senkrechten, die man sich durch den Nullpunkt nach Art der Abb. 28 gelegt denken muß.

Bei den Abb. 36 und 37 handelt es sich sowohl nach Extremitäten-Ekg wie nach VD um *Steillagen*. Der Spitzenvektor liegt in der Mittellinie, ja er ist eher etwas in den *rechten* unteren Quadranten gerichtet, dabei liegt *Sp* ebenfalls

etwas nach hinten zu. Auch sind diese QRS-Schleifen ziemlich schmal im Verhältnis zur Länge, und zwar nicht etwa in der Frontalprojektion, darauf kommt es nicht an, sondern im räumlichen Bild.

Abb. 38 zeigt eine Steillage, bei der die QRS-Schleife in der Sagittalebene steht, aber keineswegs so schmal ist, wie sie in Frontalprojektion erscheinen möchte.

Besonders schmal ist die QRS-Schleife in Abb. 39. Hier handelt es sich ebenfalls um eine ausgesprochene Steillage. Ich werde noch weiter unten auf die Veränderungen dieses Vektordiagramms bei den Atembewegungen eingehen.

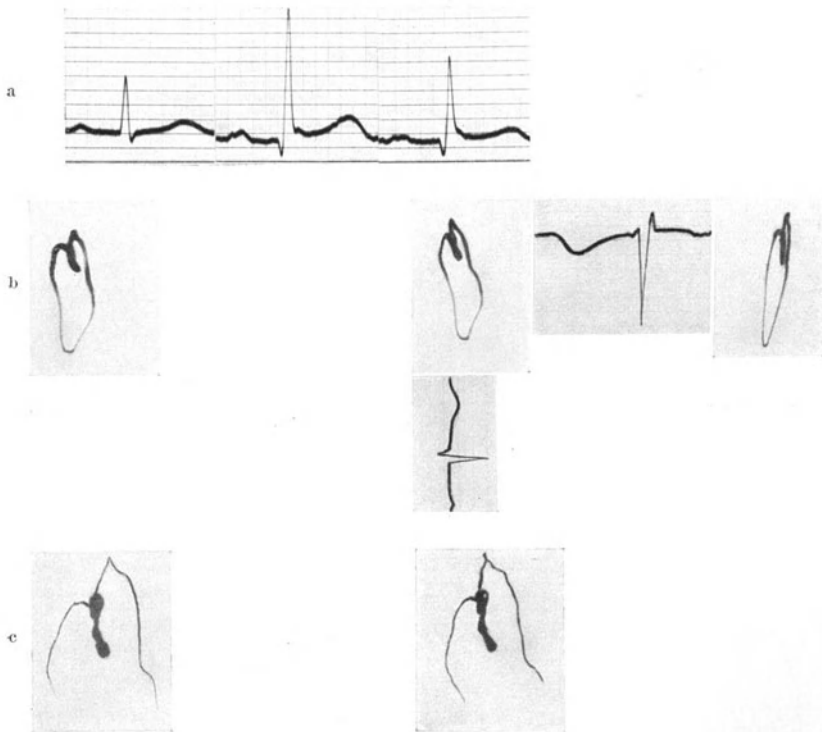


Abb. 33a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramm. b Normales VD. Verstärkerstufe 3. c Verstärkerstufe 5.

Abb. 40 ist wieder eine Normallage, da der Spitzenvektor etwa die Richtung hat wie in Abb. 32 und 33. Die Ebene ist hier schon über die Sagittalebene hinaus gedreht, der aufsteigende Ast von R liegt links und hinter dem absteigenden Ast. Dabei ist die QRS-Schleife keineswegs schmal, sondern nach hinten zu ziemlich weit ausgebogen. Wenn man sich die Lage der QRS-Ebene in den Abb. 38 und 40 allein durch die anatomische Herzlage erklären will, so müßte man schließen, daß das Herz um seine Längsachse etwas gedreht ist. Aber es ist uns noch fraglich, ob man so spezielle Schlüsse ziehen darf, da die Lage der Vektorspitze Sp ja nicht etwa der Lage der anatomischen Herzspitze entspricht. Zudem muß das Verhältnis der Muskelmasse beider Ventrikel das Lagenverhältnis und die Funktion, damit auch den Verlauf der VD-Schleife beeinflussen.

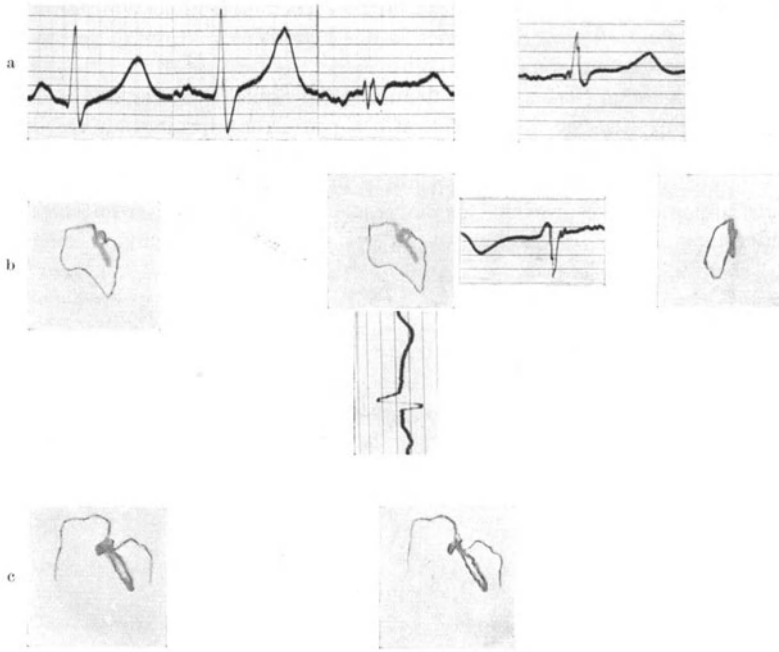


Abb. 34a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3. b Normales VD. Verstärkerstufe 4. c Verstärkerstufe 6.

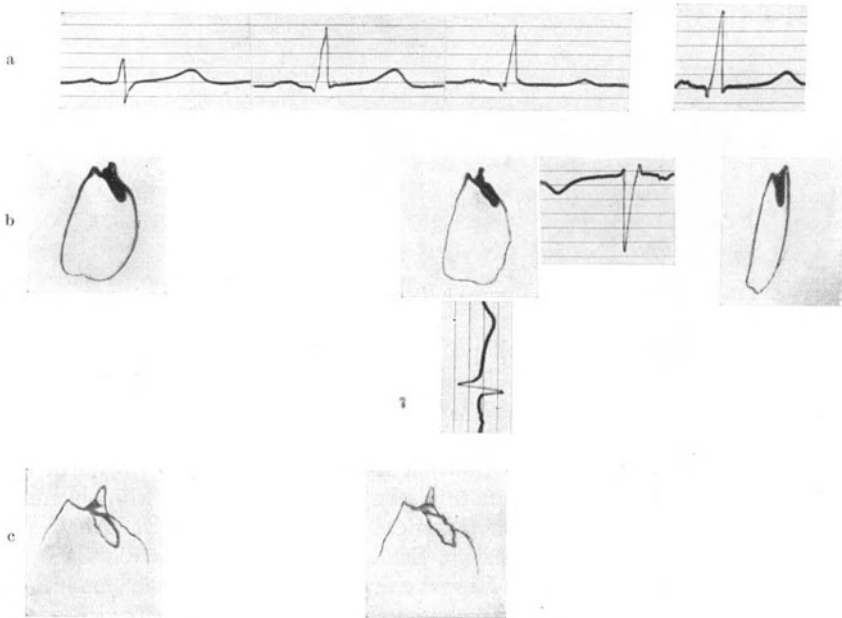


Abb. 35a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3. b Normales VD. Verstärkerstufe 3. c Verstärkerstufe 6.

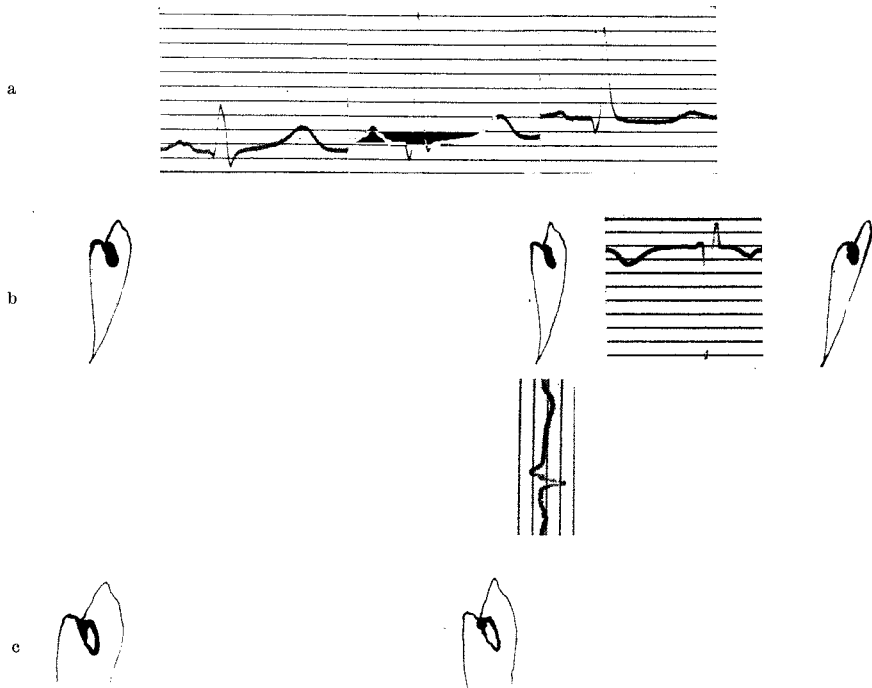


Abb. 36 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Normales V D. Steillage, Verstärkerstufe 3. c Verstärkerstufe 5.

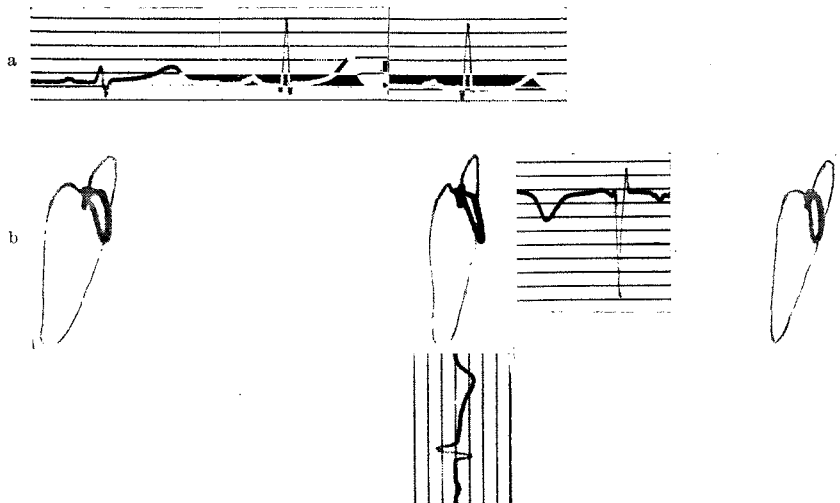


Abb. 37 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Normales V D. Steillage. Verstärkerstufe 3.

Kurzum: wir können hier nicht sagen, wodurch die sagittale Lage der VD-Schleifen verursacht ist.

Gut und einwandfrei kommen Lageänderungen zum Ausdruck in der *Änderung des Vektordiagramms bei tiefer Einatmung*.

Da das Zwerchfell im Inspirium tiefer tritt, wird die Lage der anatomischen Herzachse bekanntlich so verändert, daß sie mehr der Senkrechten angenähert wird. Im *Verhalten des Spitzenvektors* wird die *Achsenänderung* sehr deutlich, er stellt sich mehr senkrecht, der Winkel α wird größer, wie ja schon EINTHOVEN am Dreieckschema zeigte. Dabei läßt nun das räumlich-stereoskopische VD oft eine weitere Änderung deutlich erkennen: eine *Drehung der QRS-Ebene*, die sich

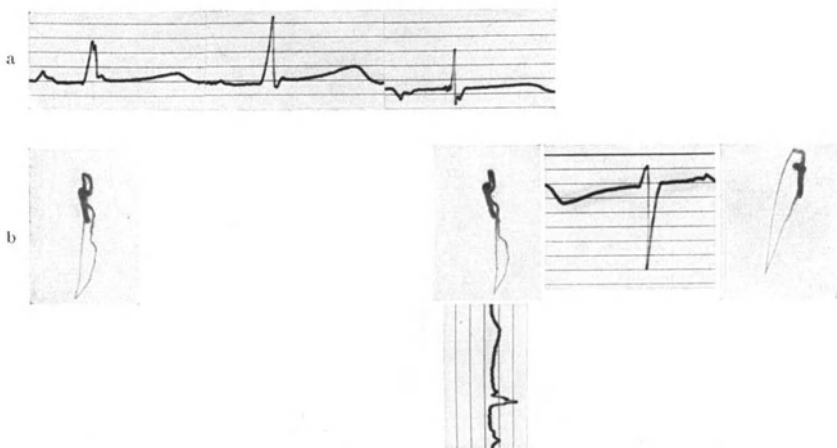


Abb. 38 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Normales VD. Verstärkerstufe 4.

mehr sagittal einstellt. Drittens wird die Ellipse der QRS-Schleife gewöhnlich beträchtlich schmaler, sie „*streckt sich*“.

Natürlich müssen diese Atmungsänderungen des Vektordiagramms verschieden stark ausfallen, je nach der schon bei ruhiger Atmung vorhandenen räumlichen Lage. Bei einer Steillage, wie in Abb. 29 gezeigt, wird der Winkel α sich nicht mehr viel ändern können.

In der Abb. 32c sieht man eine solche atmungsbedingte Änderung: der Spitzenvektor ist im Inspirium senkrecht nach unten gerichtet, da auch die Spitze Sp etwas nach vorn getreten ist. Die Ebene der QRS-Schleife tritt etwas mehr in die Diagonalebene, d. h. sie dreht sich um ihre Längsachse so, daß der absteigende Ast mehr nach vorn, der aufsteigende mehr nach hinten tritt. Schließlich wird die QRS-Schleife schmaler.

Ich habe schon in Kap. B I 4, S. 669 darauf hingewiesen, daß nacheinander aufgenommene Vektordiagramme sich einander nie genau gleichen, weil sie schon *bei ruhiger Atmung* lagebedingte Änderungen zeigen. Diese können mehr oder weniger stark sein. Die Abb. 39b—e zeigt solche Änderungen. Man sieht vier verschiedene Vektordiagramme, die sich in der Richtung des Spitzenvektors unterscheiden; deutlicher noch sind die Unterschiede in der *Ebene* der QRS-Schleife, die in Abb. 39b ziemlich sagittal gerichtet ist und in den Abbildungen c, d und e sich mehr in eine diagonale Ebene dreht.

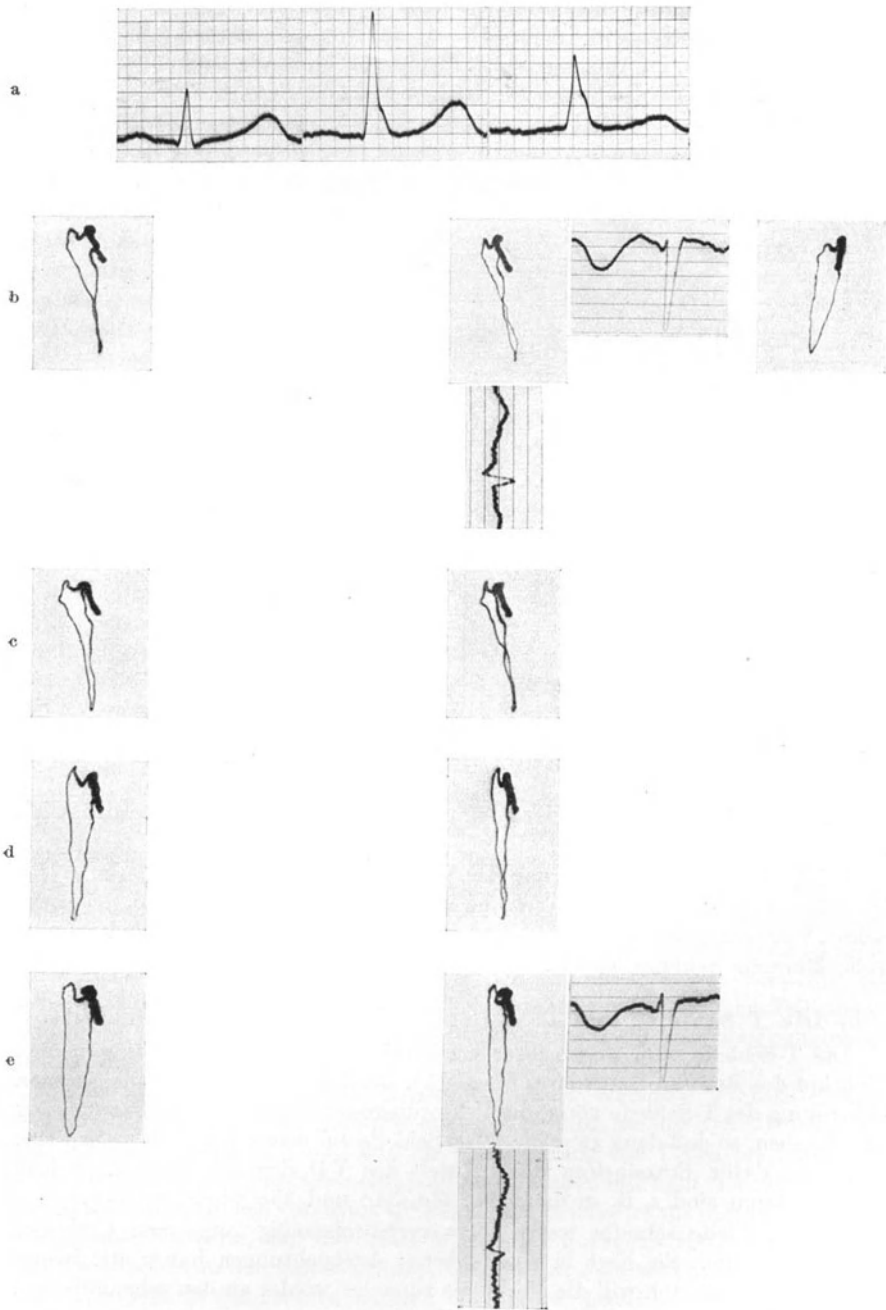


Abb. 39 a—e. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b—e Normales V D, mehrere Aufnahmen bei gewöhnlicher Atmung. Verstärkerstufe 4.

Auch auf die Abb. 43 sei hier schon hingewiesen. Man sieht hier ebenfalls bei ruhigen Atembewegungen (Abb. 43 b—d) eine Drehung der QRS-Ebene nach der Sagittalebene zu. In Abb. 35e ist tief inspiriert, hier ist die Drehung der Ebene am stärksten. Auch der Spitzenvektor ist hier mehr der Senkrechten angenähert.

Den Abb. 39 und 43 sind die Abb. 14a und b entnommen. Diese sollten den Pseudoeffekt bei stereoskopischer Betrachtung zeigen, den man erhält, wenn man die beiden Stereogramme nicht gleichzeitig aufnimmt. Auf die

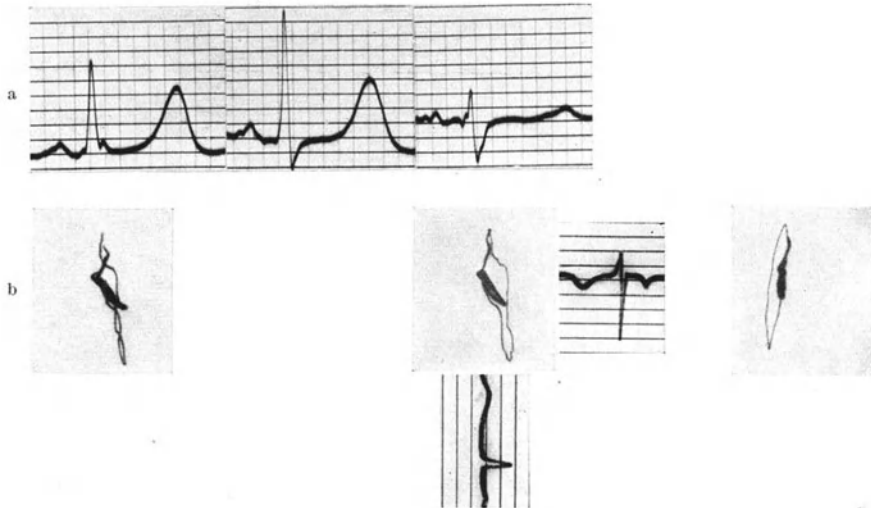


Abb. 40a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Wahrscheinlich normales VD. QRS-Schleife verläuft entgegen dem Uhrzeigersinne. Verstärkerstufe 5.

Fehler solcher Nichtbeachtung der Atemphasen sei hier noch einmal ausdrücklich hingewiesen.

Bei Querlagen ist die Änderung des VD durch Inspiration viel stärker. Das ist später zu besprechen. Ich erwähne aber jetzt schon, daß der Vergleich der beiden Vektordiagramme bei ruhiger Atmung und im tiefen Inspirium bedeutungsvolle klinische Schlüsse zuläßt.

b) Die T-Schleife und ihre Lagebeziehung zur QRS-Schleife.

Die T-Schleife wird wegen ihrer verhältnismäßigen Kleinheit oft von dem Lichthof des BRAUNschen Rohres überdeckt. In diesem Falle ist es zur genauen Erkennung der T-Schleife nötig, die Vektordiagramme mit größerer Verstärkung zu schreiben, so daß dann zwar die QRS-Schleife auf dem Film nicht mehr Platz hat, aber dafür Einzelheiten der „Mitte“ des VD deutlich werden. Solche Verstärkungen sind z. B. in den Abb. 33c, 34c und 35c wiedergegeben.

Die T-Schleife schreibt wegen ihres verhältnismäßig langsamen Umlaufes eine dicke Linie. Sie liegt in einer Ebene; Ausbuchtungen haben wir bisher nicht beobachtet. Ich will die Merkmale zunächst wieder an den schematischen Abb. 28—30 und nunmehr auch Abb. 41 erläutern.

Bei normalen Herzen liegt die T-Schleife — die im Sinne des Uhrzeigers rotiert — meist *innerhalb der QRS-Schleife* und wird von dieser sozusagen

eingerahmt. Häufig ist es sogar so, daß die T-Schleife in der gleichen Ebene liegt wie die QRS-Schleife, jedenfalls nur wenig aus dieser Ebene herauspringt, wie in Abb. 28 und 30. Liegt die QRS-Ebene mehr sagittal, so ist dies Herausspringen manchmal deutlicher (aber nicht stärker) als bei diagonaler oder mehr frontaler Lage. Man erkennt die geringe seitliche Neigung der T-Ebene zu der QRS-Ebene z. B. in Abb. 39, 40 oder in Abb. 61, während sie in der schematischen Abb. 29 sowie in der klinischen Abb. 38 mit der QRS-Ebene zusammenfällt.

Von gleicher Wichtigkeit ist ein anderes Merkmal: nämlich *die Richtung, aus der die T-Schleife zum Nullpunkt zurückkehrt*. Diese Richtung hat eine bestimmte *räumliche Lagebeziehung* zum S-Vektor, und zwar so, daß eine gedachte *Verlängerung des rückläufigen Teiles der T-Schleife über den Nullpunkt hinaus in die Gegend des S-Anteiles hinweist*. Unter „Gegend“ verstehe ich einen Raumwinkel von etwa 45° . Ich will das an der schematischen Abb. 41 erläutern.

In Abb. 41 rotiert die QRS-Schleife, frontal gesehen, im Sinne des Uhrzeigers; es ist nur der obere Teil der QRS-Schleife dargestellt. Bei Betrachtung



Abb. 41. Schematische stereoskopische Darstellung zur Erläuterung der normalen Lagebeziehungen zwischen T-Vektor und S-Vektor. Erläuterung im Text.

durch ein Stereoskop sieht man, daß die QRS-Schleife in einer Diagonalebene liegt. Der Pfeil a gibt die Richtung des S-Vektors an; er ist nach rechts oben und hinten gerichtet. Die T-Schleife rotiert, wie meist, im Sinne des Uhrzeigers. Verlängert man den rückläufigen Teil über den Nullpunkt hinaus (Pfeil b), so gelangt man gleichfalls in den rechten oberen Quadranten nach hinten.

Ich möchte einschalten, daß der Umlaufsinn der T-Schleife ebenso aus dem Ko-Ekg zu bestimmen ist wie der Umlaufsinn der QRS-Schleife. Wir sind aber zu der Auffassung gekommen, daß die Bestimmung des Umlaufsinnes nicht so wesentlich ist, wenn die T-Schleife schmal ist. Man erhält dann die beschriebene Lagebeziehung zu dem S-Vektor ebensogut, wenn man den äußersten Punkt der T-Schleife mit dem Nullpunkt verbindet und sich die Verlängerung dieser Geraden, also des T-Vektors, über den Nullpunkt hinaus vorstellt. In anderen Fällen freilich (Abb. 60 und 62) muß man den rückläufigen Teil *genau* bestimmen. Auch hier gilt, daß man bei einiger Übung die Lagebeziehung ohne weiteres feststellen kann.

Somit sind *die wesentlichen Kennzeichen einer normalen T-Schleife*, daß sie von der QRS-Schleife sozusagen eingerahmt wird, zu der QRS-Ebene nur eine geringe Neigung hat, und daß die Verlängerung des T-Vektors (genauer: seines rückläufigen Teiles) über den Nullpunkt hinaus mit dem S-Vektor innerhalb eines Raumwinkels von etwa 45° liegt. Das beinhaltet die empirisch weiter feststellbare Tatsache, daß die QRS-Schleife bei normalen Herzen und Herzlagen gewöhnlich in den linken unteren Quadranten oder senkrecht nach unten, jedenfalls nicht in den rechten unteren Quadranten gerichtet ist.

Auch hier will ich ein Gegenbeispiel nennen. Die Lage der T-Schleife wäre nicht normal, wenn sie z. B. in Abb. 30 im *rechten* unteren Quadranten läge, während ein solcher Verlauf in Abb. 29 nicht pathologisch wäre, weil die T-Schleife

dann immer noch von der QRS-Schleife eingerahmt würde. Vollends abnorm wäre es, wenn die T-Schleife in den Abb. 28—30 in einen der *oberen* Quadranten, sei es nach vorne oder nach hinten, gerichtet wäre. Dann wäre sie aus der QRS-Schleife „herausgeklappt“; auf die Bedeutung eines solchen Befundes wird bei Besprechung der pathologischen VD eingegangen.

Die empirisch gefundenen normalen Lagebeziehungen zur QRS-Schleife sind an den klinischen Abb. 31—40 erkennbar. In der Abb. 39 ist der S-Anteil der rechts höchstgelegene Bogenteil, auch hier stimmt also die Lagebeziehung. Aber selbst wenn man darüber in Zweifel wäre, treffen die anderen Merkmale zu: daß nämlich die T-Schleife von der QRS-Schleife eingerahmt wird — wenn man sich nämlich das VD von der Seite gesehen denkt —, daß die T-Schleife zur QRS-Ebene nur eine geringe Neigung hat und daß sie in den linken unteren Quadranten gerichtet ist.

Abb. 33 c zeigt eine andere bisweilen vorkommende Möglichkeit: daß nämlich keine S 0—3-Zacke vorhanden ist, demnach die Kurve nicht von oben an den Nullpunkt zurücktritt, sondern horizontal von der Seite, bisweilen sogar von unten. Hierbei ist das Merkmal der räumlichen Lage des T-Vektors zum S-Vektor nur eben gerade oder nicht erfüllt. Aber die Zweifel, ob normal oder nicht normal, werden durch die Erfüllung der anderen Merkmale behoben: durch die Lage der T-Schleife innerhalb der QRS-Schleife, wie sie in Abb. 33 c in klarer Weise gegeben ist. Es kommt noch hinzu, daß der besondere Fall der Abb. 33 c durch Atmungseinflüsse bedingt ist, da ein anderes Vektordiagramm (Abb. 33 b) dieses Patienten eine deutliche S 0—3-Zacke, somit Rückkehr des S-Anteiles von oben zeigt. Aber selbst wenn das nicht der Fall wäre, so müßte man Abb. 33 c als normales Verhalten ansprechen.

c) Deutung des normalen Vektordiagramms.

Die in den vorigen Abschnitten beschriebenen Merkmale des normalen Verhaltens der QRS- und der T-Schleife sind *rein empirisch* gefunden. Eine praktische Verwendung der Vektordiagraphie könnte sich zwar auf diese Empirie stützen, ähnlich wie es bei der Elektrokardiographie lange Zeit der Fall gewesen ist. Allein das wäre ein Verzicht. Uns würde eine genügende klinische Auswertung versagt bleiben, wenn wir nicht versuchen würden, das Vektordiagramm zu *deuten* und seine Teile mit den Erregungsvorgängen im Herzen soweit in Zusammenhang zu bringen, wie das bei aller Vorsicht möglich ist.

Allgemein läßt sich folgendes aussagen. Die *QRS-Schleife* des VD entsteht ebenso wie die QRS-Gruppe des Ekg während der Ausbreitung der Erregung durch die Herzkammern, *aus ihr sind also Schlüsse auf die Erregungsausbreitung zu ziehen*. Die T-Schleife des VD dagegen entsteht ebenso wie die T-Schwankung des Ekg während des Aufhörens des Erregungsprozesses in den Herzkammern; *aus dem Verhalten der T-Schleife kann man also Schlüsse auf das Aufhören der Erregung im Herzen ziehen*.

Hieraus ergibt sich sogleich die Frage, inwieweit es berechtigt ist, solche Schlüsse zu spezialisieren, indem man *bestimmte* Teile des VD mit der Erregung *bestimmter* Herzteile in Zusammenhang bringt.

In Abb. 42 a und b habe ich angenommen, daß je ein zusammenhängender Herzbezirk erregt ist — er ist schraffiert gezeichnet — und die restliche Kammermuskulatur unerregt ist. In Abb. 42 a sei die rechte und obere Herzhälfte

erregt; die Potentialdifferenz habe die Richtung des Pfeiles, d. h. von der erregten zur unerregten Muskulatur. In dem darüber gezeichneten Koordinatenkreuz sieht man die vektordiagraphische Registrierung in Frontalprojektion: der Vektor ist in den linken unteren Quadranten gerichtet. In Abb. 42b ist angenommen, daß nur ein kleiner Herzteil rechts oben unerregt ist; der in Frontalprojektion registrierte Vektor zeigt dementsprechend in den rechten oberen Quadranten.

Wenn man einen Punkt des Vektordiagramms mit der Erregung eines bestimmten Herzbezirkes in Zusammenhang bringen will, so muß man die in Abb. 42 dargestellte Voraussetzung machen: daß man nämlich in diesem Augenblick das Herz in einen erregten und einen unerregten Teil zerlegen kann. Wenn dagegen in diesem Moment mehrere getrennte Erregungsbezirke im Herzen vorhanden sind, so ist eine Lokalisation nicht erlaubt. Denn wie FRÖHLICH kürzlich wieder zeigte, besagt die Größe der resultierenden Potentialschwankung nichts über die Potentialverteilung am Herzen selbst.

Der in Abb. 42 dargestellte Fall wird annäherungsweise nur bei Extrasystolen oder bei Schenkelblock realisiert sein. Inwieweit wir ihn als *Voraussetzung für die Deutung des normalen VD* heranziehen, werden die folgenden Darlegungen zeigen.

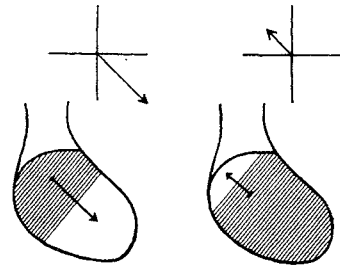


Abb. 42. Schematische Darstellung, wie der Vektor durch die Lage eines erregten (schraffierten) und unerregten (unschraffierten) Herzbezirkes bestimmt wird. Erläuterung im Text.

QRS-Schleife. Die QRS-Schleife entsteht (entsprechend der QRS-Gruppe des Ekg)

während der Ausbreitung der Erregung durch die Kammermuskulatur. Die Erregung wird der Kammermuskulatur durch die Äste des Reizleitungsystems zugeleitet, und zwar erreicht sie nach allgemeiner Anschauung zuerst einige Bezirke des rechten Ventrikels. Während sie sich von diesen Eintrittsstellen weiter durch die Muskulatur ausbreitet, hat auch die auf den linksseitigen Bahnen laufende Erregung die Eintrittsstellen zum linken Ventrikel erreicht, um sich von dort in der Muskulatur weiter fortzupflanzen. Da also linksseitige Erregungsbezirke unmittelbar nach den rechtsseitigen, teilweise sogar gleichzeitig mit den rechtsseitigen Erregungsbezirken entstehen; da wir ferner gar nicht wissen, zu welcher Größe diese Erregungsbezirke angewachsen sein müssen, um als resultierende Spannung nach außen ableitbar zu werden, so besteht nach meiner Meinung keine Möglichkeit, den Beginn des VD, also den Q-Anteil, mit dem Erregungsbeginn in einem bestimmten Herzbezirk in Beziehung zu bringen. Ebenso läßt sich der R-Bogen nicht näher deuten. Wenn ich von der VD-Spitze Sp sprach, so hat sie natürlich nichts mit der Erregung der anatomischen Herzspitze zu tun.

Diese Auffassung entspricht meiner Auffassung über die Deutung der QRS-Gruppe des Ekg. Die früher oft gemachten Versuche, einzelne Zackenspitzen des Ekg mit der Erregung bestimmter Herzteile in Zusammenhang zu bringen, mit Teilen der Papillarmuskeln, der Innen- oder Außenfläche des rechten oder linken Ventrikels, muß ich ablehnen. Ebenso unberechtigt erscheint es mir aber auch, wenn die für das direkt abgeleitete Ekg zutreffende Auffassung, es entstehe aus „zwei gegeneinander geschalteten“ monophasischen Aktionsströmen auf das *indirekt* abgeleitete menschliche Ekg übertragen wird (A. WEBER).

Danach würde der aufsteigende Ast der R-Zacke vorwiegend durch die Aktion des rechten Ventrikels, der absteigende Ast mehr durch die Tätigkeit des linken Ventrikels bestimmt werden. Dann müßte man auch jeden Schenkel der QRS-Schleife mit der Tätigkeit eines Ventrikels in Zusammenhang bringen, was mir nicht ohne weiteres möglich zu sein scheint.

Vielmehr läßt sich zunächst nichts weiter sagen, als daß die QRS-Schleife der Ausbreitung der Erregung durch die Herzkammern entspricht. Hier erscheint es mir nun bemerkenswert, daß die QRS-Schleife herzgesunder Menschen sich durch einen glatten und fast buchtenlosen Verlauf in einer Hauptebene auszeichnet. *Dieser Verlauf ist also ein Kennzeichen dafür, daß die Erregung sich in richtiger Weise durch die Herzkammern ausbreitet.* Mehr können wir nicht sagen. Ich bezeichne dieses normale Verhalten als *Nomodromie*.

Aber diese Feststellung ist schon wesentlich. Wenn nämlich die QRS-Schleife durch Ausbuchtungen unterbrochen ist, die aus der Hauptebene herausfallen und den stetigen Verlauf der Linie wesentlich unterbrechen, so muß das für eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung sprechen. Ein solches Verhalten der QRS-Schleife bezeichne ich als *Allodromie* und werde weiter unten Beispiele dafür geben.

Lage des T-Vektors zu dem S-Vektor. Wenn wir uns die Bedeutung der T-Schleife ebenfalls in dieser allgemeinen Form klarmachen, so würde ihre richtige Lage bedeuten, daß die Erregung in den verschiedenen Abschnitten der Herzmuskulatur in richtiger Weise aufhört. Sind die oben als normal beschriebenen räumlichen Merkmale erfüllt, so würde das *Nomologie* bedeuten (von *λήγειν*, aufhören). Demgegenüber werde ich in den schon erwähnten und später ausführlicher zu beschreibenden pathologischen Fällen, in denen die T-Schleife aus der QRS-Schleife herausgeklappt ist, von *Allolegie* sprechen; daraus wäre zu schließen, daß die Erregung in den einzelnen Herzbezirken in einer Reihenfolge aufhört, die nicht der Norm entspricht.

Aber die empirisch festgestellten räumlichen Lagebeziehungen zwischen S-Vektor und rückläufigem Teil der T-Schleife fordern noch zu einer mehr spezialisierten Deutung auf.

Wenn beim Beginn der Erregungsausbreitung durch die Herzkammern wir nicht sagen konnten, wieviele räumlich getrennte Herzbezirke zur Zeit der Q-Zacke schon erregt sind, so liegt die Sache zur Zeit des S-Vektors anders. LEWIS hat in seinen bekannten Untersuchungen am Hundeherzen gezeigt, daß die Erregung zuletzt auf der Oberfläche der Basis des linken Ventrikels erscheint, und zwar später als in allen anderen Teilen der Kammernmuskulatur. Die Basis des linken Ventrikels ist derjenige Herzbezirk, zu dem die Erregung den weitesten Weg zurückzulegen hat. Wenn wir die Voraussetzung machen, daß am Ende der Erregungsausbreitung, also zur Zeit des S-Vektors, im Regelfall nur noch ein Herzbezirk unerregt ist, so dürfen wir diesen Bezirk mit Hilfe des S-Vektors lokalisieren. Der S-Vektor ist gewöhnlich in den rechten oberen Quadranten gerichtet, für die Deutung trifft also der Fall der Abb. 42b zu: unerregt ist noch ein kleiner Teil der Herzbasis. Und da der S-Vektor bei räumlicher Darstellung nach hinten gerichtet ist, so handelt es sich um einen hinten gelegenen Herzteil: in Übereinstimmung mit LEWIS würde das VD besagen, daß es die *Basis des linken Ventrikels* ist, die zuletzt von der Erregung ergriffen wird.

In analoger Weise mache ich die Voraussetzung, daß beim *Aufhören* der Erregung schließlich nur *ein* Herzbezirk noch als letzter erregt ist und versuche, diesen mit Hilfe des rückläufigen Teiles der T-Schleife zu lokalisieren. Da dieser Teil des T-Vektors in den rechten unteren Quadranten gerichtet ist, würde das der Abb. 42a entsprechen und besagen, daß ein Herzteil erregt ist, der links und oben gelegen ist. (Nur wird dieser erregte Herzteil zur Zeit des T-Schlusses kleiner sein als der schraffierte Bezirk der Abb. 42a; man kann sich besser den kleinen unschraffierten Bezirk der Abb. 42b als schraffiert — erregt — denken, den großen schraffierten als unschraffiert — unerregt —, den Pfeil daher in umgekehrter Richtung verlaufend.) Man kann also diesen noch erregten Herzteil lokalisieren, wenn man den T-Vektor über den Nullpunkt hinaus verlängert, entsprechend dem Pfeil b in Abb. 41: er weist in den rechten oberen Quadranten und im räumlichen Bild nach hinten. Somit schließen wir, daß es die *Basis des linken Ventrikels* ist, die beim Aufhören der Erregung als letzter Herzbezirk erregt ist. In Berücksichtigung des S-Vektors würde man weiter zu folgern haben, daß derjenige Herzbezirk, der als letzter von der Erregung ergriffen wird, auch als letzter mit der Erregung aufhört.

Daß die Pfeile a und b nicht zusammenfallen, dürfte nicht nur an den unvermeidlichen Fehlerquellen einer jeden Ekg-Ableitung liegen, sondern vor allem auch an den physiologischen Gegebenheiten. Wie wir aus der Form des einphasischen Aktionsstromes wissen, steigt die Spannung beim Erregungsbeginn sehr rasch auf den Maximalwert an, das Abklingen der Erregung erfolgt demgegenüber viel langsamer. Der S-Vektor dürfte demnach durch die Unerregbarkeit eines verhältnismäßig *kleinen* Herzbezirkes seine Richtung erhalten; der rückläufige Teil der T-Schleife aber wird nicht nur von dem Überdauern der Erregung in eben diesem kleinem Herzbezirk bestimmt, sondern es mischen sich darin kleine Potentialdifferenzen aus anderen Herzbezirken, in denen der Rest des Erregungsvorganges eben noch vorhanden ist. Durch diese dürfte die Richtung des Vektors beeinflußt werden. So dürfen wir also völlige Übereinstimmung gar nicht erwarten.

Ich bemerke, daß die Deutung des T-Vektors nicht durch das Vektordiagramm neu gewonnen worden ist. Man hat vielmehr aus der Tatsache, daß die T-Zacke des normalen Ekg in Ableitung I und II bei der üblichen Schaltung nach oben gerichtet ist, seit langem gefolgert, daß die Erregung der Herzbasis am längsten andauere. Die Vektordiagraphie zeigt nur in anschaulicher Weise, daß der überdauernde Herzbezirk meist nach hinten zu liegt. In weniger anschaulicher Weise kann man das gleiche Resultat natürlich durch das Ekg erhalten. Wenn man sich dabei einer sagittalen Ableitung bedient, etwa so, daß eine Elektrode links auf dem Rücken, die andere in der Gegend der rechten Brustwarze sitzt, so findet man, daß die Richtung der T-Zacke für ein Überdauern von hinten gelegenen Herzteilen spricht.

Betonen möchte ich abschließend, daß die Bezeichnung „Nomologie“ oder „Allolegie“ sich nicht auf die gegebene spezielle Deutung stützt. Sie ist vielmehr empirisch gewonnen. Aber es wird noch zu zeigen sein, daß die genannte Deutung in manchen pathologischen Fällen klinisch wertvolle Aufschlüsse gibt.

2. Querlagen des Herzens.

Bei den Querlagen des Herzens, die durch hohen Zwerchfellstand verursacht sind, ist die anatomische Längsachse des Herzens der Horizontalen mehr oder weniger angenähert, je nach dem Grad der Lagebeeinflussung. Aus der Darstellung der sog. elektrischen Herzachse nach dem Dreieckschema ergibt sich ein nur geringer Wert für den Winkel α .

Das gleiche ist im Vektordiagramm festzustellen. Die VD-Spitze liegt mehr nach links außen und nach oben zu, der Spitzenvektor bildet mit der durch den Nullpunkt gedachten Senkrechten einen Winkel von mindestens 45° , ja in manchen

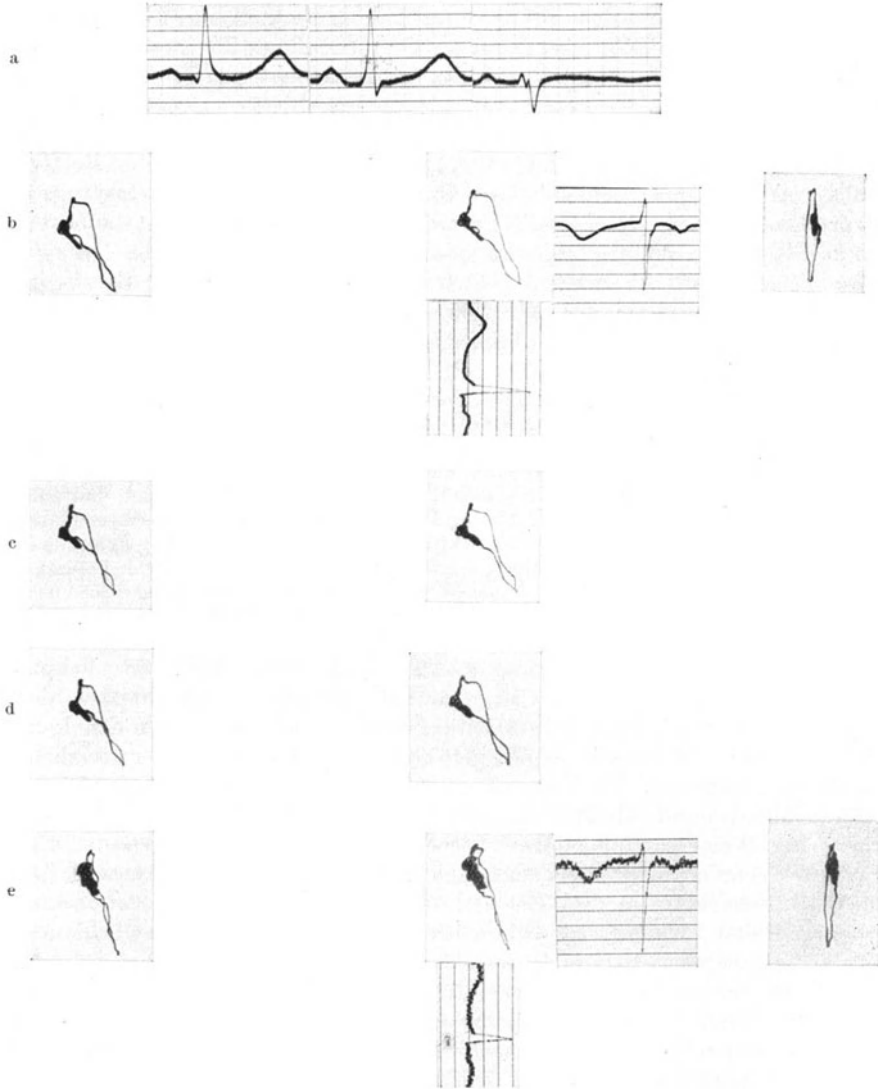


Abb. 43a—e. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD bei geringer Querlage. c und d weitere Aufnahmen bei gewöhnlicher Atmung. e VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 4.

Fällen kann der Spitzenvektor sogar in den linken oberen Quadranten gerichtet sein. Meist zeigt er dabei etwas nach hinten.

Ein weiteres, fast stets zu beobachtendes Merkmal der Querlagen besteht darin, daß in frontaler Ansicht die Rotation der QRS-Schleife entgegen dem Uhrzeigersinn erfolgt.

In den Abb. 43—48 handelt es sich um mehr oder weniger starke Querlagen mit diesen Merkmalen der QRS-Schleife. Die Extremitäten-Ekg zeigen die bekannten Kennzeichen: großes R I, nach abwärts gerichtetes R III. Der Spitzenvektor in Abb. 43 und 47 bildet zur Senkrechten einen Winkel von etwa

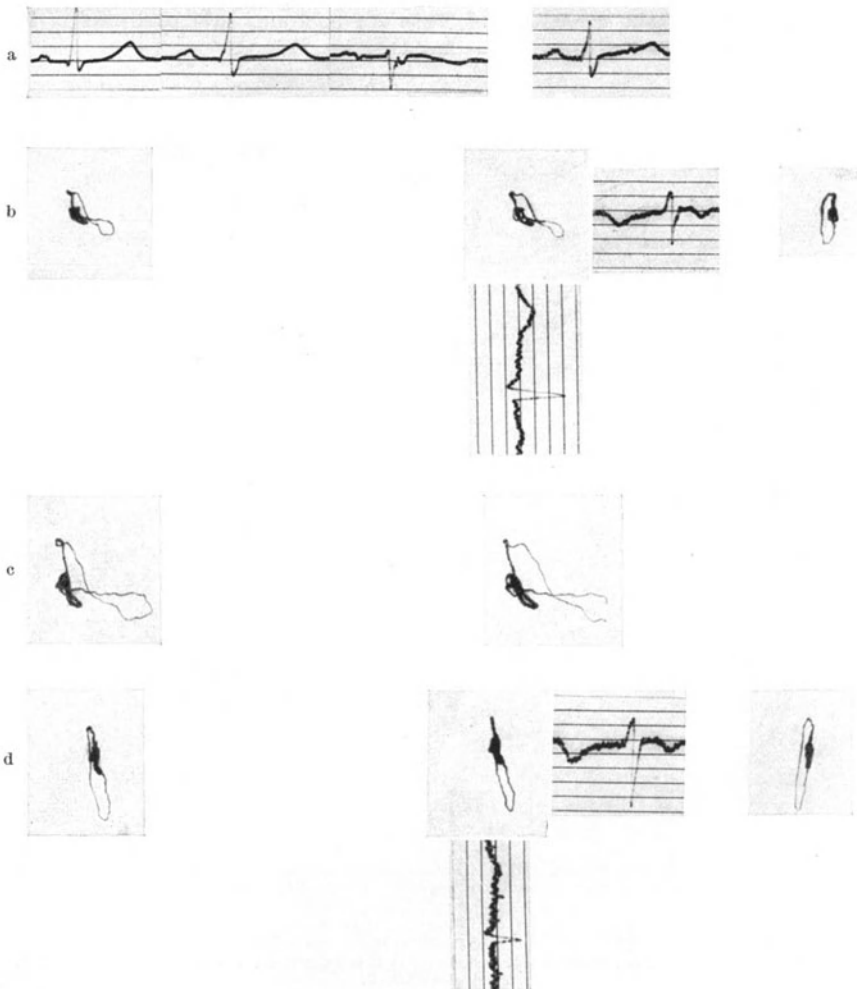


Abb. 44a—d. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3. b VD bei Querlage, Verstärkerstufe 4. c Verstärkerstufe 6. d VD bei tiefer Einatmung, Verstärkerstufe 4.

45°, in Abb. 44, 45 und 48 einen Winkel von etwa 70—80°, in Abb. 46 ist er sogar in den linken oberen Quadranten und etwas nach vorne gerichtet. In allen Abbildungen rotiert QRS entgegen dem Uhrzeigersinne, wie man aus dem Vergleich mit dem Ko-Ekg feststellen kann. Man kann das auch so ausdrücken, daß bei Querlagen der *hinten gelegene rückläufige Teil* der QRS-Schleife *mehr* gehoben ist als der vorne gelegene. In Abb. 44 bildet das VD, frontal gesehen, eine achtförmige Doppelschleife; auch hier ist aber im Vergleich

zu normalen Vektordiagrammen der hintere Teil von QRS mehr gehoben als der vordere.

Wir haben nun zu fragen, wie diese Lageänderungen des VD zustande kommen. Daß die Lage des Spitzenvektors — anders ausgedrückt die geringe Größe des Winkels α — mit der Hebung der anatomischen Herzspitze zusammenhängt, dürfte sicher sein, wenn auch hier wieder zu betonen ist, daß die VD-Spitze

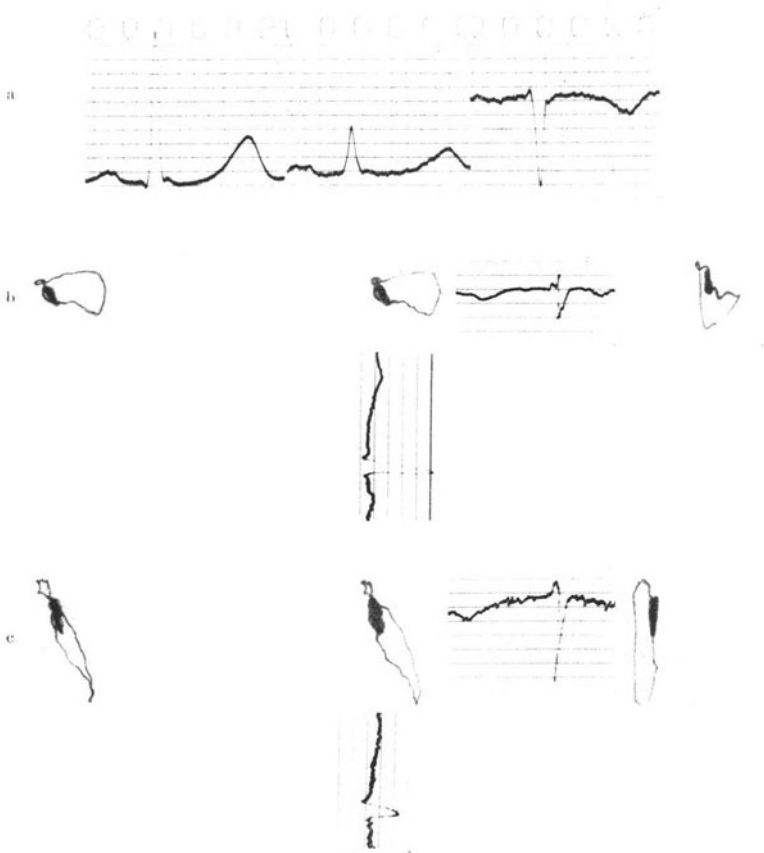


Abb. 45 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD bei Querlage. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 5.

nicht etwa der anatomischen Herzspitze, daher die Richtung des Spitzenvektors nicht etwa der anatomischen Längsachse entspricht. Was aber hat die stärkere Hebung des hinteren Teiles der QRS-Schleife zu bedeuten? Ist sie rein lagebedingt oder handelt es sich um einen Ausdruck geänderter Herzfunktion bei Querlagen?

Diese Frage kann durch die Veränderungen entschieden werden, die das VD im tiefen *Inspirium* erfährt. Man betrachte Abb. 44d. Die VD-Spitze tritt ganz nach unten, der Winkel zwischen Spitzenvektor und der durch den Nullpunkt gelegten Senkrechten hat sich beträchtlich verringert. Gleichzeitig

aber ist die QRS-Schleife schmaler geworden und hat die Sagittalebene überschritten, so daß QRS jetzt, frontal gesehen, *im Sinne des Uhrzeigers* verläuft.

In Abb. 45c ist — außer der Senkung der VD-Spitze — die Drehung der QRS-Ebene bei der Einatmung ebenso deutlich, sie tritt fast in die Sagittalebene. Für beide Abb. 44 und 45 aber heißt das mit anderen Worten, daß in tiefer Inspiration der hinten gelegene rückläufige Teil der QRS-Schleife sich *mehr*

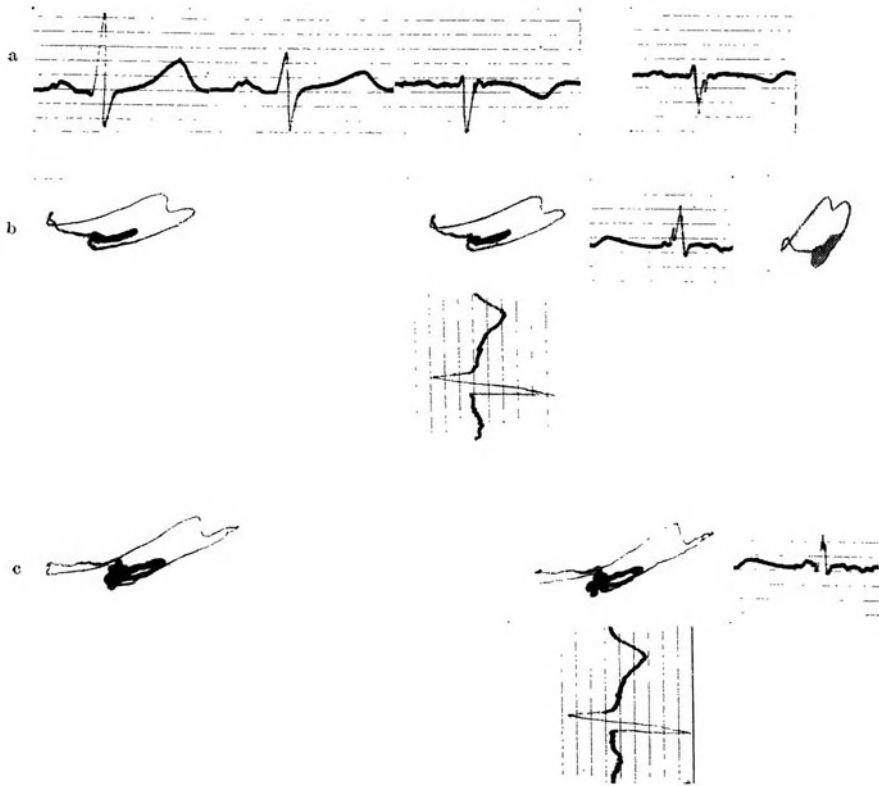


Abb. 46a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3. b VD bei hochgradiger Querlage. Alloedromie. Verstärkerstufe 5. c Verstärkerstufe 6.

senkt als der vorne gelegene. Auch in Abb. 43e ist dieses Verhalten deutlich. Das würde also besagen, daß in diesen Fällen der dem Uhrzeiger entgegelaufende Richtungssinn weitgehend durch die *Lageänderung an sich* bedingt war. Zu diesen Querlagen gehört es, daß nicht nur die VD-Spitze gehoben, sondern auch der hinten gelegene Teil der QRS-Schleife stärker gehoben wird als der vorne gelegene.

Es läge nahe, dieses Verhalten auf die Einstellung des Zwerchfells zurückzuführen. Man wird aber noch näher untersuchen müssen, ob bei Hochdrängung des Zwerchfells dessen mittlerer Teil relativ mehr gehoben wird als die wandständigen.

Zu der Abb. 45c wäre noch zu sagen, daß auch im tiefen Inspirium die Sagittalebene nicht erreicht ist; die Lage der QRS-Schleife ist etwa mit der der Abb. 40

zu vergleichen. Auch hier ist also die bei Abb. 40 besprochene Frage aufzuwerfen — aber noch nicht zu beantworten —, inwieweit das Massenverhältnis beider Ventrikel (Hypertrophie?) und dadurch bedingte funktionsändernde Einflüsse beteiligt sind.

Noch etwas weiteres ist über die QRS-Schleife bei Querlagen zu erwähnen. Während bei Normallagen die QRS-Schleife in einer „Hauptebene“ liegt, findet

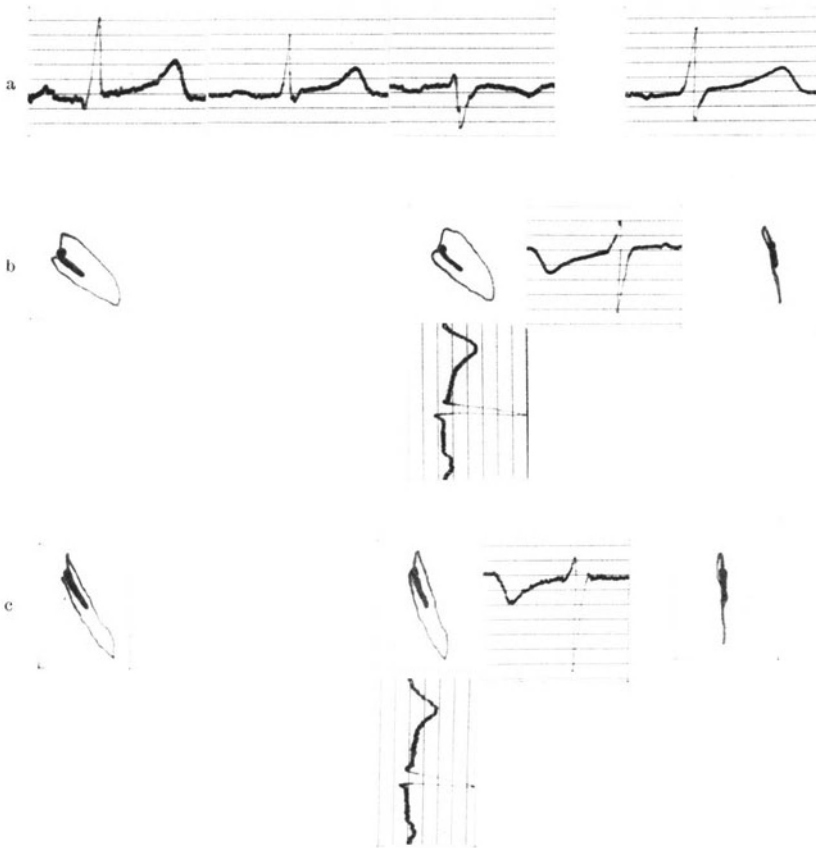


Abb. 47 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3. b VD bei mäßiger Querlage. Pleuro-perikardiale Adhäsionen. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 3.

man bei Querlagen nicht selten, daß der nach hinten tretende Teil der Schleife nach oben abgewinkelt ist, so daß er aus der Horizontalebene in eine mehr senkrechte tritt. Die QRS-Schleife liegt dann, wie die Abb. 45 b zeigt, nicht in *einer* Ebene. Ich will dies Verhalten hier nur erwähnen; ich möchte meinen, daß es mit den physikalischen Bedingungen der Ableitung zusammenhängt, insofern ein querliegendes Herz die Bedingung der zentrischen Lage innerhalb der Ableitungsfigur nicht mehr erfüllen kann. Wichtig ist jedenfalls auch hier das Verhalten bei tiefer Inspiration: ob das Vektordiagramm sich dabei in *eine* Ebene einstellt, wie es in Abb. 45 c der Fall ist. Dann hat die vorher bemerkte Abwinklung eines Teiles der QRS-Schleife keine klinische Bedeutung (vgl. demgegenüber die später zu besprechende Abb. 51).

Von großer Wichtigkeit bei der klinischen Diagnose von Querlagen ist nun das Verhalten der *T-Schleife*. Wie bekannt, zeigt das Extremitäten-Ekg von Querlagen einen „Linkstyp“, d. h. großes R I und abwärts gerichtetes R III. Ein solches Verhalten der Anfangsschwankungen findet sich aber auch bei Linkshypertrophie und Linksverspätung nach WEBER. Ein wichtiges Kennzeichen zur Unterscheidung von lagebedingten und nichtlagebedingten Linkstypen haben KORTH und PROGER im Verhalten der T III-Schwankung erkannt:

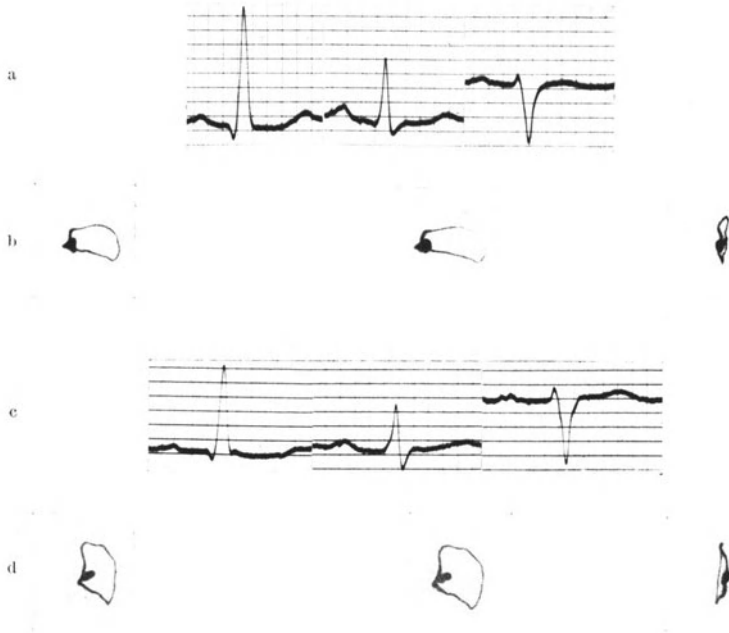


Abb. 48a—d. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD bei Querlage (und Linkshypertrophie) bei großem linksseitigem Pleuraexsudat. Verstärkerstufe 3. c Extremitäten-Elektrokardiogramme nach Ablassen von 2300 ccm Exsudat. d VD nach Ablassen des Exsudates. Verstärkerstufe 3.

ist T III mit der Anfangsschwankung nach unten gerichtet, so handelt es sich um Querlagen, ist es nach oben gerichtet, so spricht das für Linkshypertrophie. Über die Bedeutung dieses Unterschiedes gibt uns das Vektordiagramm Aufschluß.

Wenn ein „Linkstyp“ durch Querlage entstanden ist, dann müssen *alle* Teile des VD an der Lageänderung teilhaben, also auch die T-Schleife. Das für normale Lagen gültige Merkmal, daß die T-Schleife von der QRS-Schleife eingerahmt ist, muß auch für reine Querlagen zutreffen. Mit der Horizontalstellung der QRS-Schleife muß auch eine mehr oder weniger starke Horizontalstellung der T-Schleife eintreten. Die Abb. 46 zeigt eine besonders erhebliche Querlage. Man erkennt hier gut die Ursache der empirischen Regel von KORTH und PROGER: die QRS-Schleife ist etwas schräg nach oben gerichtet, die T-Schleife ebenfalls, weil sie im Rahmen der QRS-Schleife bleibt. Da nun die R-Zacke in der Extremitätenableitung III bei der üblichen Schaltung nach unten gerichtet ist, muß auch die T-Zacke in Ableitung III einen Ausschlag nach unten ergeben. Wäre

das nicht der Fall, wäre vielmehr T III nach aufwärts, also gegensinnig zu der Anfangsschwankung in Ableitung III gerichtet, so würde das bedeuten, daß die T-Schleife des VD nach unten aus dem Rahmen der QRS-Schleife herausgeklappt wäre. Das aber wäre Allolegie.



Abb. 49a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme, i. v. Reizleitungsstörung. b VD mit Allodromie. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 5.

Das *Kennzeichen der Nomologie* ist somit für die Beurteilung von Querlagen besonders wichtig. Es ist in den Abb. 43—47 erfüllt. Abb. 48 gibt einen Grenzfall.

Ebenso wichtig ist das Kennzeichen, daß *im tiefen Inspirium* sich die T-Schleife mit der QRS-Schleife in die neue Ebene einstellt. Sie muß die Lageänderung durch Atmung mitmachen. Siehe Abb. 43, 44, 45, 47.

Zu den einzelnen klinischen Abbildungen bei Querlagen ist noch folgendes zu sagen. In Abb. 46 zeigt die QRS-Schleife im linken oberen Quadranten eine tiefe Einbuchtung, die den Schleifenverlauf unterbricht; es handelt sich um eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung (Allodromie).

Die QRS-Schleife der Abb. 47 weist insofern eine Besonderheit auf, als ihre Ebene fast ganz in der Frontalebene liegt; der rückläufige Schenkel der Schleife liegt nicht wesentlich nach hinten zu. Es handelt sich bei diesem Patienten um pleuro-perikardiale Verwachsungen im rechten und mediastinalen Brustfell mit Hochstand des rechten Zwerchfells, die die „Überdrehung“ der QRS-Schleife verursachen. Im tiefen Inspirium senkt sich zwar die VD-Spitze, die QRS-Schleife wird schmaler, aber die Ebene der QRS-Schleife ändert sich kaum, sie kann wegen der Verwachsungen die Frontalebene nicht verlassen.

Bei dem VD der Abb. 48 b handelt es sich um einen Patienten mit einem großen Exsudat im linken Pleuraraum. Abb. 48 d ist nach zwei Tagen aufgenommen, nachdem inzwischen 2300 ccm Exsudat entleert worden waren. Man sieht jetzt, daß die QRS-Schleife weiter nach unten reicht als vor der Punktion und daß die Ebene von QRS jetzt mehr diagonal nach links hinten gerichtet ist, während sie in Abb. 48 b frontal stand, ja der nach oben verlaufende Anteil der QRS-Schleife sogar nach vorne trat.

Auch in den Abb. 47 und 48 handelt es sich also um lagegestaltende Einflüsse auf das Vektordiagramm. Wieweit die atmungsbedingten Änderungen des VD einmal bei der Diagnose von perikardialen Adhäsionen eine Rolle spielen werden, läßt sich noch nicht ermessen, jedoch ist der Weg gewiesen.

II. Pathologische Vektordiagramme.

Nachdem die räumlichen Merkmale normaler Vektordiagramme empirisch festgestellt waren und teilweise gedeutet werden konnten, ließen sich Abweichungen von diesen Merkmalen als „pathologisch“ bezeichnen. Die Berücksichtigung des klinischen Befundes und der Vergleich mit den Elektrokardiogrammen zeigte, wie sich bestimmte Funktionsstörungen im Vektordiagramm darstellen. Die nunmehr zu besprechenden pathologischen Formen werden nur als Beispiele gegeben und gegenüber dem ausführlich behandelten normalen VD verhältnismäßig kurz beschrieben und gedeutet werden. Denn das Gebiet ist zu groß, um jetzt schon erschöpfend dargestellt zu werden.

1. Änderungen bei der Ausbreitung der Erregung (Allodromie).

Intraventrikuläre Reizleitungsstörungen müssen sich in einem besonderen Verlauf der QRS-Schleife zu erkennen geben. Es zeigt sich, daß der Umlauf der QRS-Schleife durch *Ausbuchtungen* unterbrochen ist; dieser Teil der Schleife fällt dann auch meist deutlich *aus der Hauptebene* der Schleife *heraus*.

Als wichtiges und meist vorhandenes Kennzeichen können wir ferner feststellen, daß *im tiefen Inspirium* die QRS-Schleife wohl eine andere Lage einnimmt, daß die Ausbuchtung dabei aber nicht verschwindet, sondern erhalten bleibt, oft sogar in der gleichen Weise. Das ist erklärlich, da die Reizleitungsstörung durch die Lageänderung ja nicht beeinflußt wird. Umgekehrt kann man sagen: schwindet eine Ausbuchtung der QRS-Schleife im tiefen Inspirium, so handelt es sich nicht um eine Reizleitungsstörung.

Man tut gut, sich den Verlauf der QRS-Schleife in den Abbildungen an den beigegebenen Ko-Ekg genau klarzumachen.

Im Extremitäten-Ekg der Abb. 49 a ist die i. v. Reizleitungsstörung deutlich an der Aufsplitterung und Verbreiterung der QRS-Zacke zu erkennen.

Die QRS-Schleife Abb. 49 b verläuft zunächst im Sinne des Uhrzeigers nach oben, indem sie nach vorne tritt; der höchste Punkt der Schleife liegt am weitesten vorne. Dann biegt sich die Schleife stark nach unten zur V.D.-Spitze, sodann nach hinten oben und wieder bogenförmig zum Nullpunkt zurück. So ist die QRS-Schleife in zwei Ebenen abgknickt, die parallel zueinander vertikal verlaufen. Die Atmungsänderung in Abb. 49 c ist deutlich, die V.D.-Spitze tritt

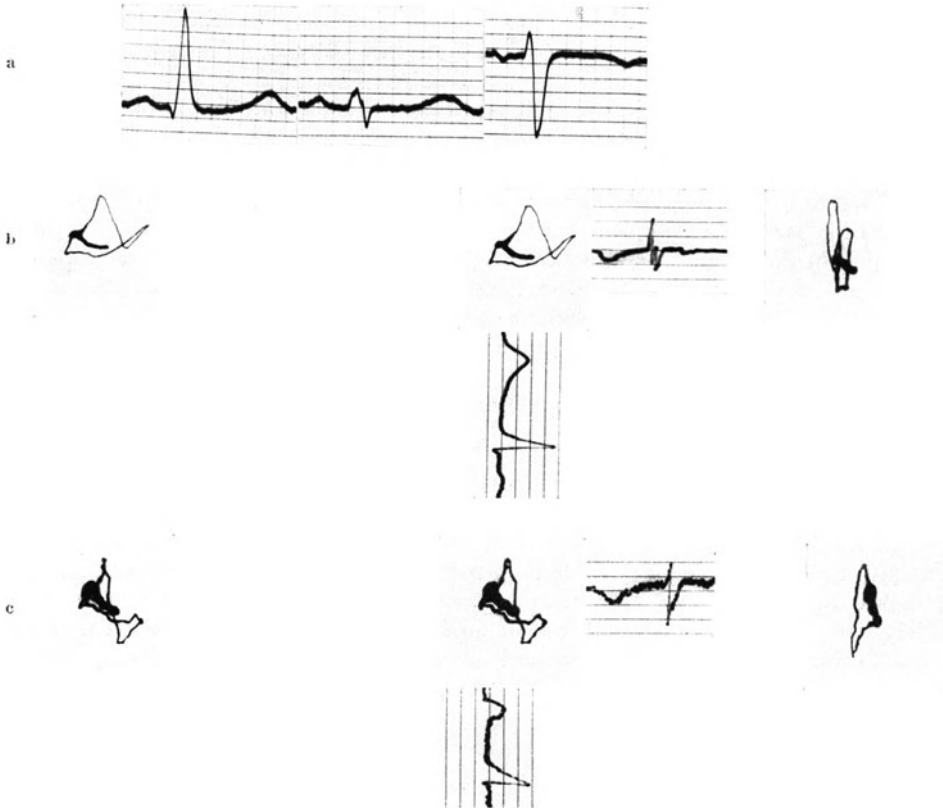


Abb. 50 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b V.D. bei Querlage mit Allodromie. c V.D. bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 4 und 5.

senkrecht unter den Nullpunkt, die Schleife „streckt sich“. Aber die Abknickung der beiden Teile um 180° bleibt erhalten.

In Abb. 50 b handelt es sich um eine Querlage mit i.v. Reizleitungsstörung. Umlaufsbeginn entgegen dem Sinn des Uhrzeigers. Der nach links hinten zurücktretende Teil der QRS-Schleife ist rechtwinklig nach unten abgebogen, wie es das stereoskopische Bild deutlich ergibt. Im tiefen Inspirium (Abb. 50 c) ändert sich wohl die Lage der QRS-Schleife in toto erheblich, aber die rechtwinklige Abknickung bleibt bestehen.

Auch Abb. 51 ist eine Querlage mit einer geringeren Abknickung des nach links und hinten tretenden Teiles der QRS-Schleife nach oben. Daß es sich dabei aber um eine i.v. Reizleitungsstörung handelt, beweist die Tatsache, daß

im Inspirium die Abknickung erhalten bleibt, trotzdem sich die QRS-Lage erheblich verändert. Im Extremitäten-Ekg ist die i. v. Leitungsstörung nicht erkennbar. Hierzu vergleiche man als Gegenbeispiel die Abb. 45. Dort fand sich ebenfalls bei ruhiger Atmung eine leichte Abwinklung des hinten links gelegenen Teiles der QRS-Schleife, aber im Gegensatz zu Abb. 51 schwindet

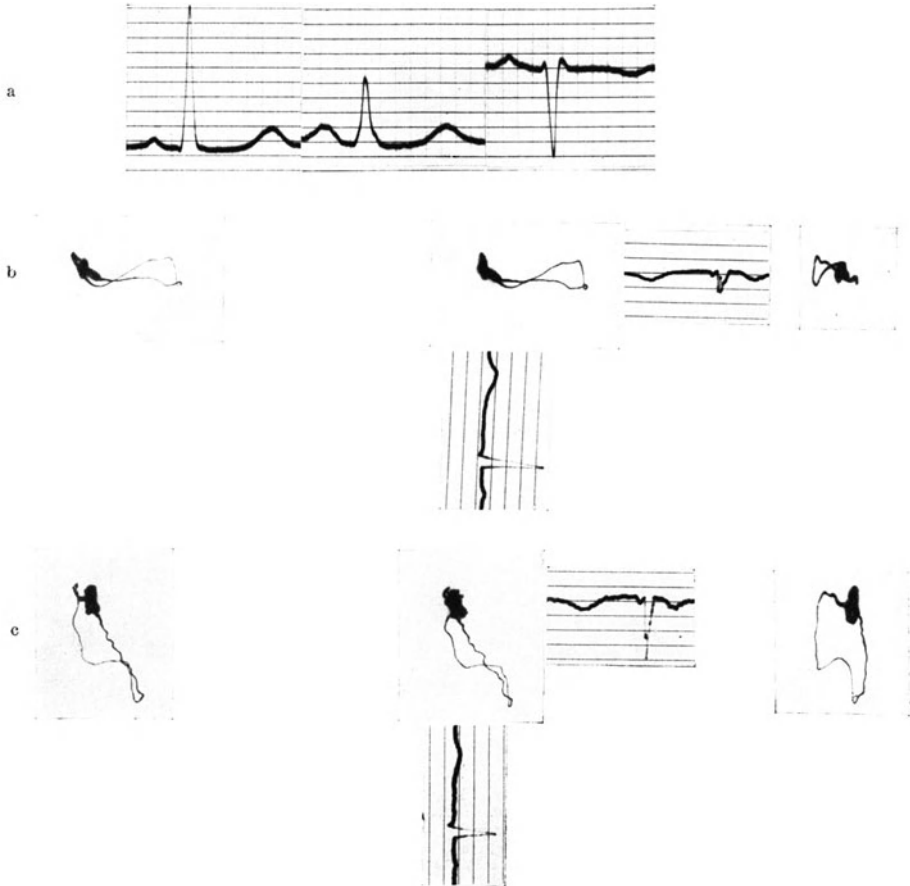


Abb. 51 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD bei Querlage mit Allodromie. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 4.

diese Abknickung im Inspirium, die QRS-Schleife tritt dabei in *eine* Ebene. Es läßt sich somit durch den Atmungsversuch feststellen, ob eine derartige Abwinklung bei Querlagen auf einer Reizleitungsstörung beruht oder nicht.

Über den anatomischen Sitz der Reizleitungsstörung läßt sich aus dem Vektordiagramm nichts schließen. Denn da man die einzelnen Teile der QRS-Schleife nicht mit der Erregung bestimmter Herzbezirke in Zusammenhang bringen darf (mit Ausnahme von S), so entfällt eine derartige Überlegung auch bei Reizleitungsstörungen. Es läßt sich sogar vorläufig nicht einmal sagen, daß eine starke „Verbiegung“ der QRS-Schleife einer ausgedehnten Reizleitungsstörung entsprechen müsse, eine geringere einer weniger ausgedehnten. Auch

über die klinische Bedeutung läßt sich daher aus dem VD allein nichts aussagen. Auch aus dem Ekg kann man ja nicht Schlüsse auf die klinische Bedeutung ziehen, es entscheidet der gesamte Befund. Der besondere Wert des VD aber liegt darin, daß man Reizleitungsstörungen aus dem VD an den angegebenen Merkmalen auch dann erkennen kann, wenn sie im Extremitäten-Ekg nicht deutlich sind (Abb. 51), und daß man andererseits fragliche Knotungen und Splitterungen im Extremitäten-Ekg auf ihre Bedeutung hin prüfen kann. Denn nicht nur

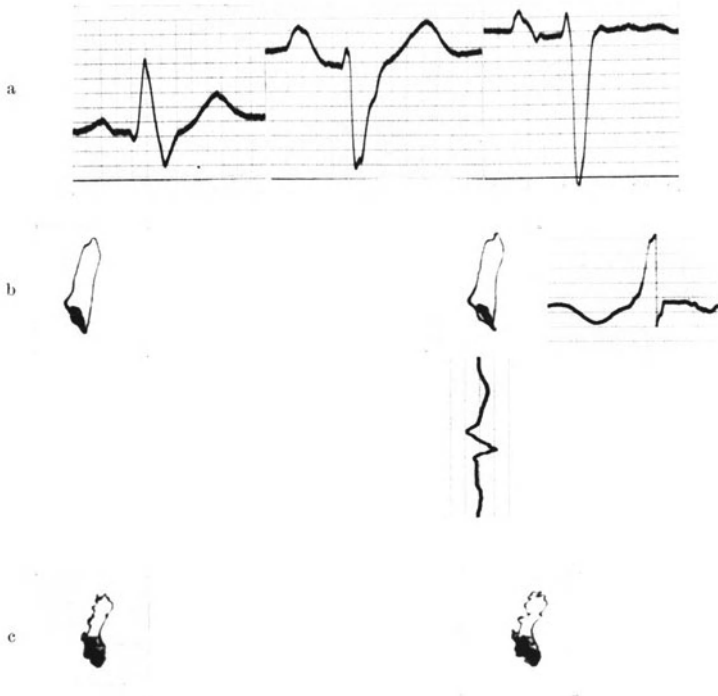


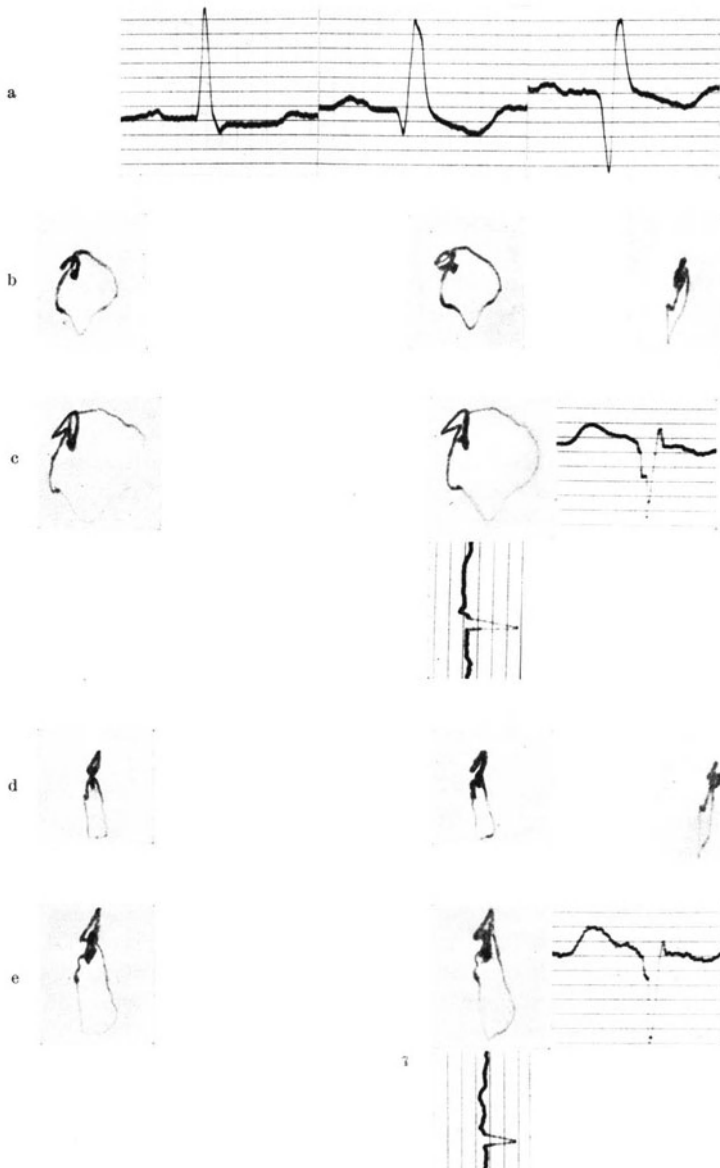
Abb. 52a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. Schenkelblock. b VD bei Schenkelblock. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 3.

die hier gezeigten *starken* Veränderungen der QRS-Schleife sprechen für Reizleitungsstörung, sondern auch geringe Unterbrechungen ihres stetigen Umlaufs, wie z. B. in Abb. 46. Dann fällt diese Ausbuchtung auch aus der Hauptebene der QRS-Schleife heraus¹. Immer aber wird hier das Verhalten des VD bei der Atmung von großer Bedeutung sein: wenn die Ausbuchtungen während des Inspiriums schwinden, so sind sie nicht auf Reizleitungsstörungen zu beziehen.

So haben wir die Bedeutung von Knotungen im Ekg untersucht, die bei der Atmung auftreten oder verschwinden (SCHELLONG und SCHWINGEL). Hierzu haben wir das Extremitäten-Vektordiagramm benutzt, über das am Schluß noch zu sprechen sein wird. Auch hier ließen sich die „harmlosen“ Knoten im Ekg dadurch aus dem VD erkennen, daß sie in einer anderen Atmungsphase verschwinden oder auch an einen anderen Platz der QRS-Schleife rücken.

¹ Siehe auch ein Beispiel, das ich in Klin. Wschr. 1938 I, 453, in Abb. 6c gegeben habe.

In Abb. 59 a ist der Knoten in Ableitung II und die Splitterung in Ableitung III nicht Zeichen einer Reizleitungsstörung, sondern „harmlos“. Denn



Abl. ... Verstärkerstufe 4. c Verstärkerstufe 6. d VD bei tiefer Einatmung, Verstärkerstufe 4. e VD bei tiefer Einatmung, Verstärkerstufe 6.

das Vektordiagramm ist normal und stellt sich bei tiefer Einatmung (Abb. 59 c) in toto in eine neue und richtige Ebene ein.

Bei der Beurteilung der *T-Schleife* bei Reizleitungsstörungen müssen wir einige Einschränkungen machen. Abb. 51 zeigt Nomologie, nicht aber die Abb. 49 und 50. Das könnte durch die Reizleitungsstörung an sich erklärt werden. Denn das normale Aufhören der Erregung in den verschiedenen Herzbezirken hängt ja auch von deren normaler *Aktivierung* ab. Ist diese bei stärkeren Reizleitungsstörungen nicht regelrecht, so kann auch keine normale Desaktivierung, also keine richtige Lagebeziehung der T-Schleife erwartet werden. Deshalb möchte ich Schlüsse aus dem Verhalten der T-Schleife hier vorerst noch nicht ziehen.

Nummehr folgen noch zwei Beispiele von Reizleitungsstörungen in größeren Ästen der TAWARA-Schenkel. Abb. 52 zeigt einen Schenkelblock (Unterbrechung eines größeren linksseitigen Astes?). Die QRS-Schleife, entgegen dem Uhrzeigersinn umlaufend, ist steil nach oben gerichtet und liegt in der Frontalebene. Bemerkenswert ist, daß im Inspirium (Abb. 52 c) eine Lageänderung der QRS-Schleife nicht zustande kommt, trotzdem die Inspirationsbewegung (an den Verzitterungen der Schleife c ist es zu sehen) hochgradig war. Der Änderung der anatomischen Herzlage entspricht also keine Änderung der QRS-Schleife. Es geht zwar schon aus der Richtung der QRS-Schleife (Abb. 52 b) hervor, daß sie nicht durch die Herzlage diese stark veränderte Richtung erhalten kann. Aber auch ohne das muß man folgern: was im Verlauf der QRS-Schleife lagebedingt ist, muß sich im Inspirium ändern; was sich nicht ändert, ist nicht lagebedingt. Da eine Änderung der QRS-Schleife im Inspirium fehlt, ist ihr abnormer Verlauf nicht durch die Lage, sondern durch funktionelle Einflüsse bedingt. Diese sind hier nach Lage der Sache durch den Schenkelblock gegeben.

Auch in Abb. 53 handelt es sich ausweislich des Ekg um einen Block in einem größeren Ast des Reizleitungssystems. Die QRS-Schleife läuft zwar in Richtung des Uhrzeigers, sie hat aber eine ganz abnorme Form, die VD-Spitze ist zipflig ausgezogen. Hier findet sich im Inspirium zwar eine beträchtliche Versmälerung der QRS-Schleife, aber keine Änderung des Spitzenvektors und keine Änderung der Ebene. Auch hier müssen wir daher schließen, daß bei der Gestaltung der abnormen QRS-Schleife Abb. 53 b die funktionsändernden Einflüsse über die lagebestimmenden überwiegen.

Die Abb. 53 ist außerdem noch wegen des Verhaltens des *ST-Stückes* und der *T-Schleife* interessant. Man kann durch Vergleich zwischen dem VD mit größerer Verstärkung (Abb. 53 c) und dem Komponenten-Ekg das ST-Stück gut bestimmen; es liegt rechts vom Nullpunkt und vorne, verläuft nach oben, um sich dann, in T übergehend, zum Nullpunkt zu wenden; im Inspirium tritt die T-Schleife mehr nach oben. Es handelt sich um Allolegie, ob aber das falsche Aufhören der Erregung eine Folge ihrer falschen Ausbreitung ist, läßt sich noch nicht entscheiden.

2. Änderungen beim Aufhören der Erregung (Allolegie).

Nummehr soll das abnorme Verhalten der räumlichen Lage der T-Schleife an zwei Beispielen gezeigt werden, in denen keine sicheren Reizleitungsstörungen bestehen.

Der Patient, von dem die Abb. 54 stammt, leidet an nicht hochgradiger Angina pectoris. Anamnestisch hat er vor etwa einem halben Jahr einen leichten Coronarinfarkt gehabt; das ziemlich spitz nach abwärts verlaufende T III würde auch

dafür sprechen. Das Herz ist nicht vergrößert, keine Hypertrophie, keine Hypertonie. Die QRS-Schleife ist, ähnlich wie in Abb. 40, über die Sagittalebene gedreht, sie läuft, von vorne gesehen, entgegen dem Uhrzeigersinn. Die

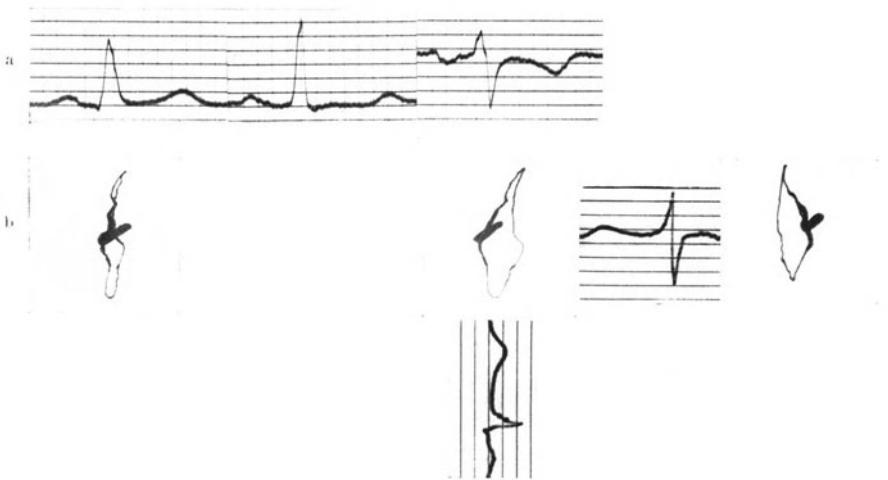


Abb. 54 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD mit Allelogie. Verstärkerstufe 3.

hohe S-Schleife kann ich hier noch nicht deuten. Was aber die Abb. 54 von der Abb. 40 unterscheidet, ist das Verhalten der T-Schleife. Während dort die

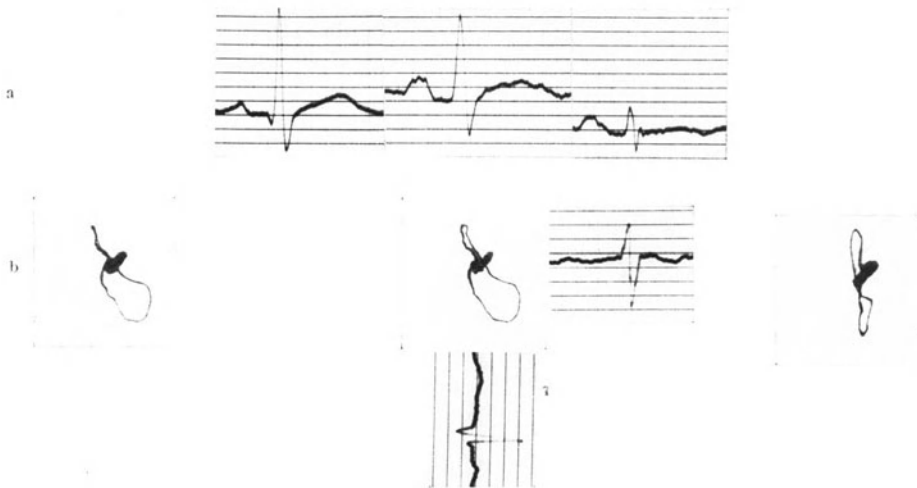


Abb. 55 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD mit Allelogie. Verstärkerstufe 3.

T-Schleife von der QRS-Schleife eingerahmt war und sie richtige Lagebeziehungen zum S-Vektor hatte, ist hier die Lage anders. Sie ist in den linken oberen Quadranten und stark nach vorne gerichtet, ist damit aus der QRS-Schleife „herausgeklappt“ (s. auch die sagittale Ansicht), und bildet damit zum S-Vektor

einen Winkel von etwa 60° . Es handelt sich um *Allolegie*, also um ein unrichtiges Aufhören der Erregung in den einzelnen Herzabschnitten.

Abb. 55 zeigt eine mäßige Querlage, Spitzenvektor im Winkel von etwa 45° . Die QRS-Ebene ist über die Sagittalebene hinaus gedreht. Der Kranke ist adipös, leidet an Angina pectoris, das Herz ist nach links etwas verbreitert, die Lage der QRS-Schleife mag dadurch erklärt werden. Zeichen von Reizleitungsstörung sind nicht zu erkennen. Auch hier ist es die T-Schleife, die sich abnorm verhält: sie fällt aus der QRS-Schleife heraus, ist nach links oben und etwas nach vorne gerichtet, der Winkel ihres rückläufigen Teiles zum S-Vektor beträgt mehr als 45° . Im Extremitäten-Ekg sieht man ein nicht normales, bogenförmig verlaufendes ST-Stück. Auch hier spricht das Verhalten der T-Schleife für Allolegie.

Aus der Richtung des rückläufigen Teiles der T-Schleife wird man ebenso einen Hinweis auf die Lage des letzterregten Herzteiles gewinnen können wie bei den normalen Vektordiagrammen. Darüber sage ich einiges in den folgenden Abschnitten.

3. Nicht lagebedingte Links- und Rechtstypen.

Nun wende ich mich demjenigen Ekg-Typ zu, für dessen Erklärung des Vektordiagramm voraussichtlich große Bedeutung gewinnen wird: dem nichtlagebedingten Links- und Rechtstyp. Auch hier muß ich mich auf einzelne Beispiele beschränken und kann die sich daraus ergebenden Fragestellungen nur andeuten.

Die Extremitäten-Ekg der Abb. 56 und 57 zeigen die bekannten Linkstypen. Es handelt sich um Hypertoniker mit stark linkshypertrophischem Herzen ohne Zeichen von Herzschwäche.

Der Umlaufsinn der QRS-Schleife ist dem Uhrzeigersinn entgegengesetzt. Die Schleifen sind in den linken oberen Quadranten und nach oben gerichtet, und zwar so stark, daß man schon daraus schließen kann, es handelt sich um keine reinen Lagetypen. Diese Form und Lage der QRS-Schleife ist für nichtlagebedingte Linkstypen charakteristisch. Die QRS-Ebene liegt fast in der Frontalebene, in Abb. 56 b sogar etwas nach vorne zu gedreht, in Abb. 57 b etwas nach hinten zu.

Wenn hier nun das *VD im tiefen Inspirium* aufgenommen wird, so zeigt sich, daß zwar deutliche Änderungen eintreten, daß sie aber nicht zur Herstellung einer normalen Lage der QRS-Schleife führen. Als Spitzenvektor bezeichne ich in Abb. 56 die Verbindungslinie zwischen Nullpunkt und dem am weitesten links liegenden Punkt der VD-Schleife. In Abb. 56 b ist er nach links oben in einem Winkel von etwa 45° gerichtet. Im Inspirium (Abb. 56 d) nähert sich der Spitzenvektor mehr der Horizontalen, was dadurch zustande kommt, daß der unten liegende Bogenteil weiter nach abwärts tritt; dabei verringert sich der Horizontaldurchmesser der Schleife im Verhältnis zum vertikalen Durchmesser (Streckung). Die QRS-Ebene wird ein wenig nach hinten gedreht, so daß sie nun fast ganz in der Frontalebene liegt; der rücklaufende Schenkel tritt sogar etwas von *hinten* an den Nullpunkt zurück.

Diese Änderungen der QRS-Schleife sind also durch die Lageänderung im Inspirium bedingt. Man kann nun aber weiter sagen: die Abweichungen, die die Abb. 56 d noch vom normalen Vektordiagramm unterscheiden, müssen durch

intrakardiale Einflüsse erklärt werden. Die Abweichungen bestehen im wesentlichen darin, daß der rückläufige Schenkel hoch nach oben tritt und die QRS-Ebene auf der linken Seite in der Frontalebene liegt. Diese wären also zu „deuten“.

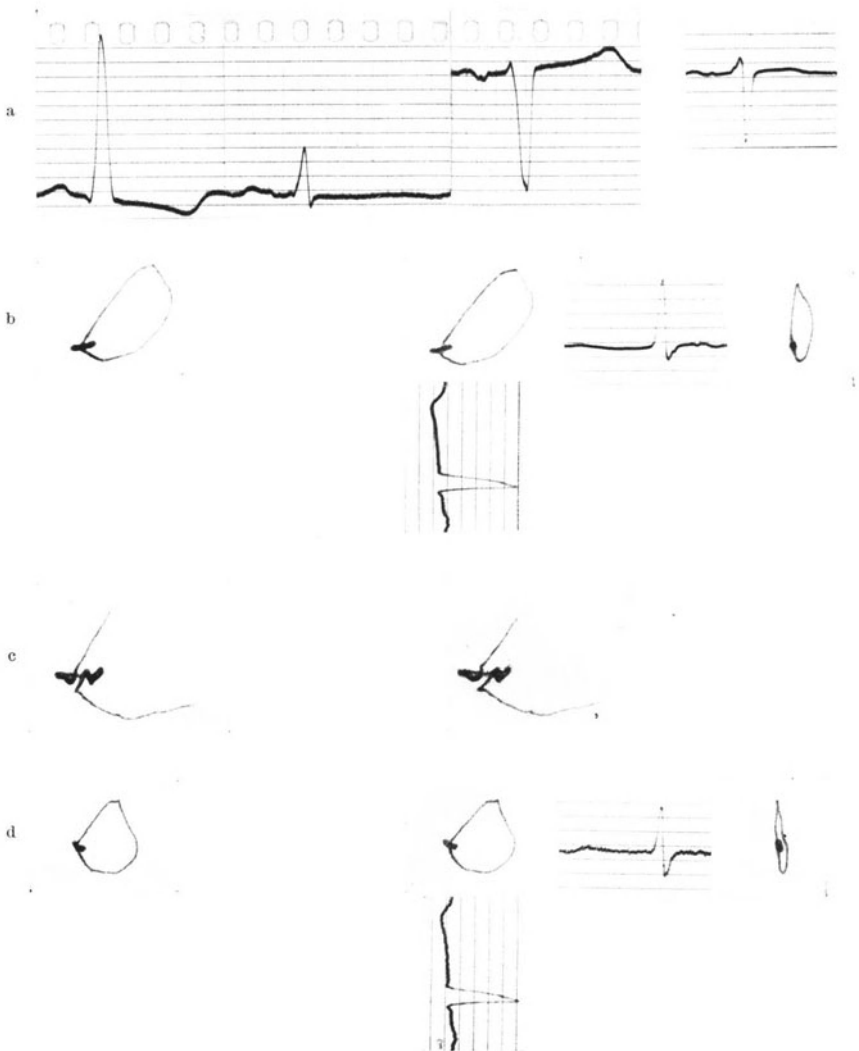


Abb. 56a—d. a Extremitäten-Elektrokardiogramme und Ekg in Ableitung 0—3 bei nicht lagebedingtem „Linkstyp“ und Hypertrophie. b VD Verstärkerstufe 2. c Verstärkerstufe 4. Allogenie ist deutlich. d VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufe 2.

In Abb. 57 sind die inspiratorischen Änderungen stärker als in Abb. 56, aber im Prinzip gleichartig. Von einem „Spitzenvektor“ kann man bei der Form der QRS-Schleife nicht sprechen. Ebenso wie in Abb. 56 d tritt auch in Abb. 57 c der untere Bogenteil von QRS nach abwärts, wodurch die ganze Schleife heruntergezogen erscheint. Auch hier die „Streckung“ der Schleife. Aber sie dreht sich

sehr viel weiter nach hinten als in Abb. 56 d, nämlich so weit, daß sie ganz in die Sagittalebene zu liegen kommt. Das sind also die lagebedingten Änderungen. Wenn man nun wieder fragt, wodurch sich die QRS-Schleife Abb. 57 c von einer normalen unterscheidet, so ist es abermals die Höhe des rückläufigen

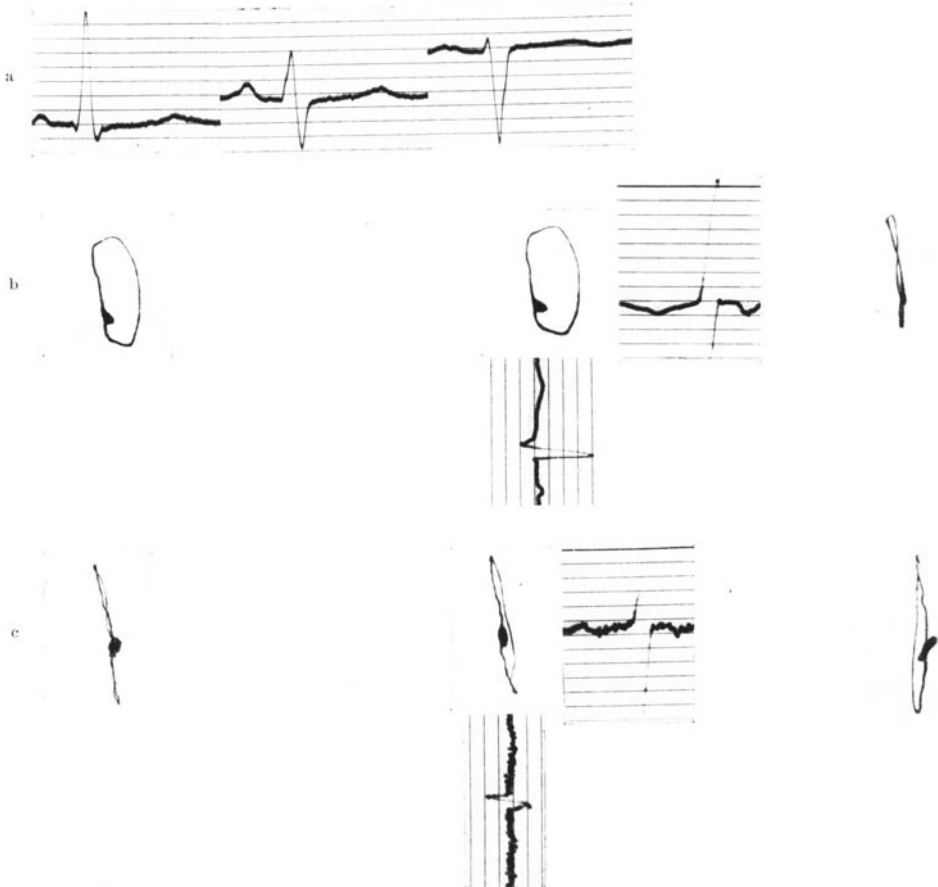


Abb. 57 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme bei nicht lagebedingtem „Linkstyp“ und Hypertrophie. b VD Verstärkerstufe 2. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufe 2.

Bogenteiles. Die Ebene aber liegt jetzt „fast normal“, ihre frontale Stellung in Abb. 57 b war lagebedingt.

Welches sind nun die intrakardialen Einflüsse, die der QRS-Schleife in Inspirationsstellung ihre vom normalen VD abweichende Gestalt geben? Es kommen allein in Frage die beiden Einflüsse, die bei der Erörterung über die Linkstypen des Extremitäten-Ekg eine Rolle gespielt haben: die einseitige *Hypertrophie* an sich und eine einseitige *Leitungsverzögerung* im hypertrophischen Herzteil.

Die *Hypertrophie des linken Ventrikels* ändert das Massenverhältnis und damit auch das *Lageverhältnis* zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Der linke

Ventrikel tritt nach außen und nach oben. In diesem Sinne ist von einer Reihe von Autoren (BURGER, KLINK, WENS, KOCH-MOMM) das „Überwiegungs-Ekg“ auch bei Linkshypertrophie auf die Achsendrehung und Lageänderung zurückgeführt worden; Lageänderung also im Sinne eines anderen Lageverhältnisses beider Ventrikel verstanden, nicht von Lageänderung des Herzens in toto. Es ist durchaus möglich, daß die Höhe des von oben rückläufigen Bogenteiles, ja auch die frontale Stellung in Abb. 56d auf diesem besonderen Lageverhältnis beruht. Denn im tiefen Inspirium kann sich wohl die Lage des Herzens in toto ändern, nicht aber das Massen- und damit Lageverhältnis beider Ventrikel zueinander. Es wäre ein „Hypertrophie-VD“.

Demgegenüber vertritt WEBER die Auffassung, daß im hypertrophischen Herzteile der Weg für die Erregung länger ist, daß daher der betreffende Ventrikel sich verspätet kontrahiert. Die Ekg der Abb. 56 und 57 wären danach durch eine „Linksverspätung“ zu deuten. Er zieht Vergleiche mit den Ekg bei Schenkelblock, bei denen sich analoge Ekg-Veränderungen finden. Ich habe in den Abb. 52 und 53 Beispiele einer wohl einseitigen Verspätung gegeben; dort sahen wir, daß die atmungsbedingten Änderungen in Abb. 52 überhaupt fehlen, in Abb. 53 nur gering sind, d. h. nur zu einer Streckung des VD führen, aber die Ebene unbeeinflusst lassen. Da ich ferner auch bei der Besprechung der anderen Alldromien gezeigt habe, daß die Merkmale der Reizleitungsstörungen im VD bei der Atmung nicht verschwinden, so besteht die Möglichkeit, daß auch in den Abb. 56d und 57c der hohe Verlauf des rückläufigen Bogenteiles auf „Linksverspätung“ zurückzuführen wäre.

Man sieht, daß bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über das VD die Frage, ob Hypertrophie oder Verspätung noch nicht entschieden werden kann, sondern nur in genau gleicher Weise gestellt wird, wie bei den Extremitäten Ekg. Aber größere Erfahrungen werden hier zweifellos weiterbringen. Es muß die Entwicklung der Vektordiagramme bei Linkshypertrophie durch Jahre hindurch verfolgt werden; es müssen die Kennzeichen und die atmungsbedingten Änderungen bei reinen Leitungsstörungen ohne Hypertrophie und andererseits bei frühzeitiger Hypertrophie ohne Leitungsstörungen untersucht werden. Dabei wird natürlich der Vergleich mit den Extremitäten-Ekg, namentlich die Messung der QRS-Breite, eine große Rolle spielen. Denn zur Zeit kann man eine einseitige Verspätung mit Sicherheit nur dann feststellen, wenn QRS über die Norm hinaus verbreitert ist. Da in Abb. 56 die QRS-Breite nur 0,08—0,09 Sekunden beträgt, ist mir gerade hier die Deutung als „Linksverspätung“ zweifelhaft.

Anzufügen wäre noch die Beobachtung, daß bei derartigen nichtlagebedingten Linkstypen die Potentialdifferenzen größer sind als bei normalen Vektordiagrammen. Die VD der Abb. 56b und d und Abb. 57b und c sind mit Verstärkerstufe 2 geschrieben, während man sonst die Stufe 3 oder 4 verwenden muß. Das steht im Einklang mit entsprechenden Beobachtungen beim Extremitäten-Ekg. Man kann das auch so ausdrücken, daß die Fläche, die von der QRS-Schleife bei diesen Linkstypen umschrieben wird, größer ist als bei normalen VD. Auch hier ergibt sich vielleicht ein Hinweis für weitere differentialdiagnostische Untersuchungen.

Nunmehr ist noch das *Verhalten der T-Schleife* bei den genannten Linkstypen zu besprechen.

Die Ableitung III des Ekg Abb. 56a hat das von KORTH und PROGER für Linkshypertrophien festgestellte Kennzeichen: die T III-Zacke ist nach oben gerichtet. Man betrachte zunächst noch einmal die Abb. 46, die eine reine Querlage darstellte: die T III-Schwankung ist nach unten gerichtet, d. h. sie hat dieselbe Richtung wie die R-Zacke. Dementsprechend verläuft die T-Schleife dort innerhalb der QRS-Schleife und zeigt Nomologie. In Abb. 56 dagegen ist die T-Schleife aus der QRS-Schleife nach rechts seitlich und etwas nach vorne herausgeklappt, entsprechend auch ihrer diskordanten Richtung in der Extremitätenableitung I. Aus der größeren Verstärkung des VD (Abb. 56c) läßt sich das Verhalten genauer erkennen. Die QRS-Schleife kehrt von links

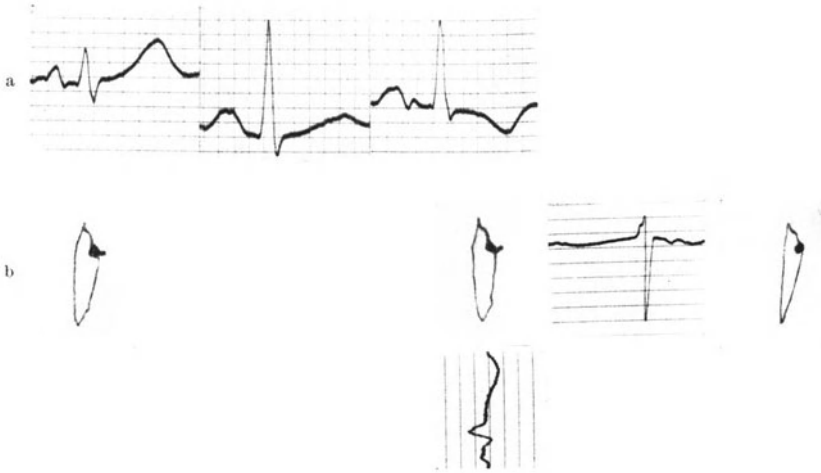


Abb. 58a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme bei nicht lagebedingtem „Rechtstyp“. b VD Verstärkerstufe 4.

oben zurück, läuft am Nullpunkt vorbei und bildet, horizontal nach rechts außen und vorne tretend, das *ST-Stück*, das dementsprechend im Ko-Ekg 0—1 „unterhalb“ der Nulllinie, in Ko-Ekg 0—3 auf der Nulllinie verläuft. Daran schließt sich der eigentliche T-Teil, von rechts zum Nullpunkt zurückkehrend.

Man erkennt hier auch deutlich, daß die kleine links vom Nullpunkt gelegene Schleife die P-Schleife darstellt, denn die P-Zacke ist im Ko-Ekg 0—1 nach links gerichtet, entgegen der T-Zacke. Im VD Abb. 56a sind diese beiden Schleifen nicht zu trennen.

Wenn man voraussetzt, daß der abnorme Verlauf des ST-Stückes und der T-Schleife im Vektordiagramm von *einem* zusammenhängenden Herzteil, nicht von mehreren Erregungsgebieten bestimmt wird und sich fragt, wo dieser Herzteil liegt, so muß man den ST- und T-Vektor über den Nullpunkt hinaus verlängern, entsprechend den bei Abb. 42 angestellten Überlegungen. Man gelangt dann in eine Gegend, die links gelegen ist und kann daraus schließen, daß es der *linke Ventrikel* ist, dessen Potentiale zu dieser Zeit überwiegen, und zwar nicht nur die Basis des linken Ventrikels. Ich schließe auf „*Linksüberdauern*“ der Erregung und hier wäre wieder an einem großen Beobachtungsgut zu klären, ob das Linksüberdauern mit der Hypertrophie an sich zusammenhängt oder Folge einer Linksverspätung ist.

Wahrscheinlich wird es sich, wie auch bei der Beurteilung der QRS-Schleife, nicht immer um ein Entweder-Oder handeln. Aber das Vektordiagramm wird die Möglichkeit bieten, die verschiedenen Bedingungen zu studieren.

In Abb. 58 gebe ich schließlich ein Beispiel eines pathologischen *Rechtstyps mit Allolegie*. Es handelt sich um eine dekompensierte Mitralstenose mit Insuffizienz. Die QRS-Schleife läuft, wie schon BÜRGER für solche Rechtstypen festgestellt hat, im Uhrzeigersinne, ihre Ebene liegt ziemlich diagonal. Die T-Schleife ist herausgeklappt, wobei in manchen Fällen zu bemerken und für die Deutung zu beachten ist, daß die T-Schleife dem Uhrzeigersinn entgegengesetzt umläuft. Man kann auf „*Rechtsüberdauern*“ der Erregung schließen. Vice versa sind in bezug auf QRS-Schleife und T-Schleife die gleichen Fragen aufzuwerfen, wie bei der Besprechung des Linkstyps.

4. Änderungen von ST mit Nomologie.

Aus der Abb. 56c ging schon hervor, daß man bei der Betrachtung der T-Schleife auch das ST-Stück berücksichtigen muß, nämlich dann, wenn es in den Ko-Ekg nicht auf der Nulllinie, d. h. im Vektordiagramm nicht im Nullpunkt liegt. Als Beispiele dafür, wie sich alleinige Veränderungen des ST-Stückes im VD darstellen, gebe ich die Abb. 59—62, die in Digitalisversuchen gewonnen sind.

Abb. 59b zeigt ein Vektordiagramm bei etwas quergelagertem Herzen mit den Kennzeichen normalen Verhaltens. Abb. 59c: VD im Inspirium, die VD-Spitze tritt tiefer, die QRS-Schleife streckt sich, sie dreht sich nach der Sagittalebene zu, die T-Schleife macht die Lageänderung mit. Normales Verhalten.

Abb. 60b und c zeigen die VD, nachdem der Patient 5 Tage lang Digitalis erhalten hat. *Die QRS-Schleife hat sich nicht geändert*, auch in der Inspirationsstellung nicht. Die Veränderungen betreffen vielmehr allein den ST- und T-Anteil.

Zum Verständnis dieser Veränderungen betrachte man zunächst die Extremitäten-Ekg. Die Ekg der Abb. 60a zeigen die charakteristischen Digitalisveränderungen, nämlich Senkung des ST-Stückes in Ableitung I und II sowie Abflachung aller T-Zacken. Das gleiche ist in den Ko-Ekg der Abb. 60b zu bemerken, namentlich im Ko-Ekg 0—3 verläßt die ST-Strecke die Nulllinie bogenförmig nach oben, um dann in die nach unten gerichtete T-Zacke überzugehen. *Demnach muß auch im Vektordiagramm der oberhalb des Nullpunktes gelegene Anteil der T-Schleife dem ST-Stück entsprechen, der unten gelegene dagegen dem eigentlichen T-Anteil.*

Deutlich ist der Verlauf nun in der mit größerer Verstärkung geschriebenen Abb. 60d. Man sieht im stereoskopischen Bild, wie die S-Schleife von rechts oben und hinten zurückstrebt, dann vor Erreichen des Nullpunktes plötzlich nach oben abbricht und in das dicke ST-Stück übergeht. Dieses wendet sich nach links und unten; der unten liegende Haken, der dann von unten her zum Nullpunkt gelangt, ist die *eigentliche T-Schleife!* Prüfen wir diese auf das Vorhandensein normaler Merkmale, so erkennen wir, daß die Verlängerung des rückläufigen Teiles über den Nullpunkt in die Gegend des S-Vektors gerichtet ist. Es ist also *Nomologie* ebenso gewahrt, wie im VD vor der Digitalisbehandlung; die Tatsache, daß das ST-Stück nach oben ausbiegt, darf nicht veranlassen, eine Allolegie anzunehmen.

Noch stärker sind die Veränderungen in Abb. 62. In Abb. 61 b sieht man zunächst ein normales Vektordiagramm bei mäßiger Querlage, QRS-Ebene diagonal eingestellt. Die Verstärkung Abb. 61 c läßt den Ansatz der T-Schleife am Nullpunkt, ihre normalen Lagebeziehungen zu dem nur kleinen S-Vektor erkennen. Vor der Aufnahme der Abb. 62 hat der Patient 5 Tage lang Digitalis

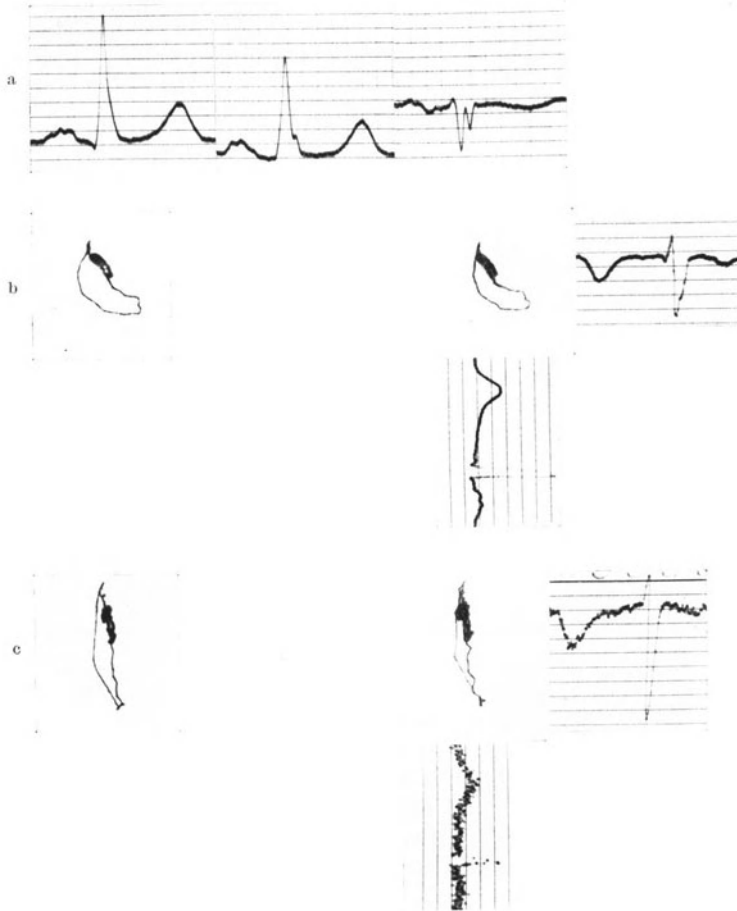


Abb. 59 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Normales VD bei mäßiger Querlage. c VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufen 4.

erhalten. Das Extremitäten-Ekg zeigt die Senkung von ST und Abflachung der T-Zacke. Das Verhalten des ST-Teiles in Abb. 62 b und c wird wieder durch das Ko-Ekg 0—3 geklärt: die S-Schleife tritt zum Nullpunkt zurück, die Kurve erhebt sich dann nach links außen zum ST-Stück, dreht sich im Sinne des Uhrzeigers und tritt von links seitlich und unten zum Nullpunkt. Auch hier erfolgt der Rückgang also so, daß die über den Nullpunkt gedachte Verlängerung auf den S-Vektor zu gerichtet ist: es ist *Nomologie*.

Wenn man die Abb. 62 nur oberflächlich betrachtet, könnte es scheinen, als wenn die T-Schleife aus der QRS-Schleife herausgeklappt, also pathologisch

wäre. Es war zu zeigen, daß das nicht der Fall ist, sondern der kleine Rest der T-Schleife richtig liegt. Der Vergleich mit den Ko-Ekg kann also klinisch sehr wichtig sein.

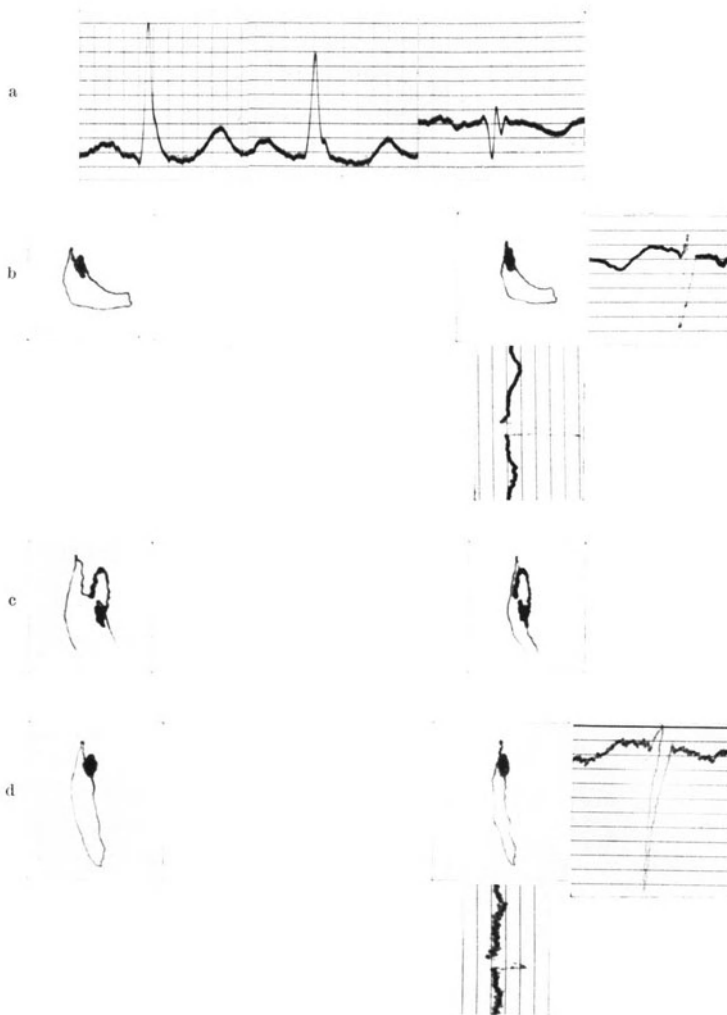


Abb. 60a—d. Patient der Abb. 59 nach Digitalisbehandlung. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b VD Verstärkerstufe 4. c Verstärkerstufe 5. d VD bei tiefer Einatmung. Verstärkerstufe 4.

Die Bedeutung des VD in diesen Fällen liegt aber noch in dem Nachweis, daß die Digitalisveränderungen auf das ST-Stück beschränkt sind. *Die Veränderung des ST-Stückes ist keine Folge einer Änderung der Erregungsausbreitung, denn dann könnte die QRS-Schleife nach Digitalis sich nicht genau so verhalten, wie vor der Digitalisbehandlung, sie müßte etwa Änderungen des S-Anteiles aufweisen oder in eine andere Ebene treten.* Nichts davon ist der Fall. Das entspricht dem von uns geführten Nachweis (SCHELLONG und STETZER), daß

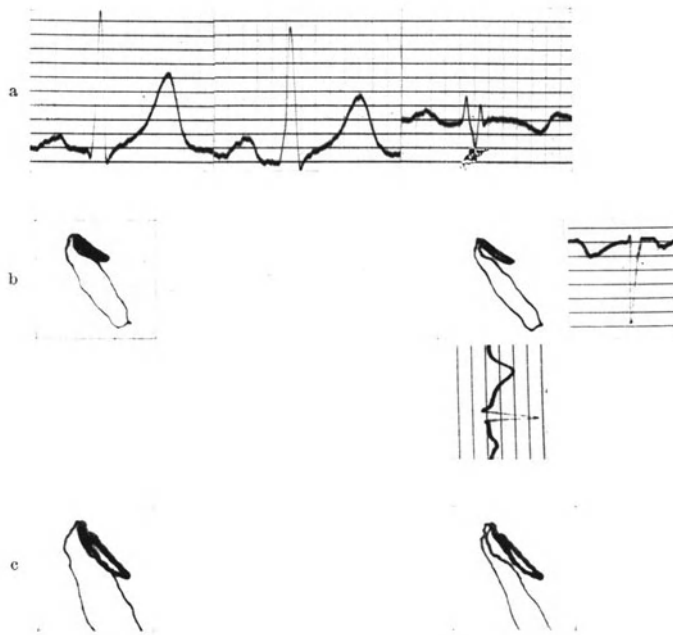


Abb. 61 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Normales V D. Verstärkerstufe 3. c Verstärkerstufe 5.

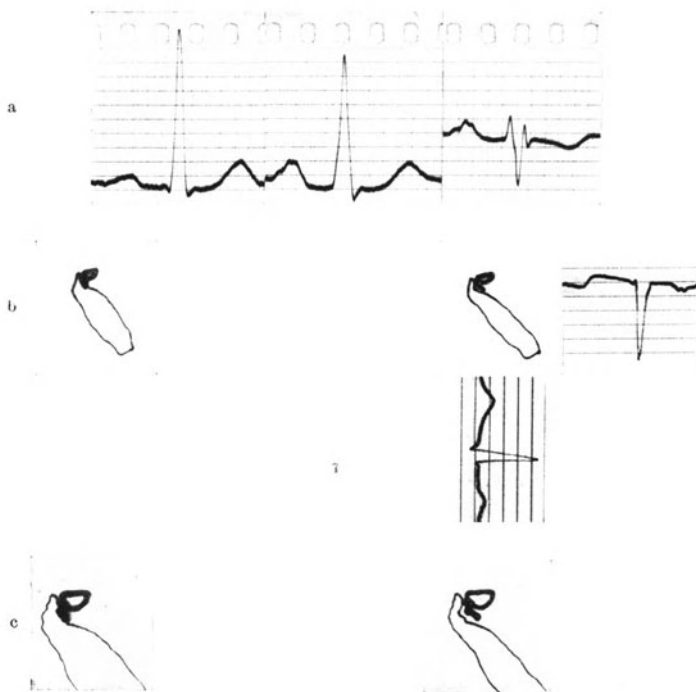


Abb. 62 a—c. Patient der Abb. 61 nach Digitalisbehandlung. a Extremitäten-Elektrokardiogramme. b Verstärkerstufe 3. c Verstärkerstufe 5.

im Ekg sich die Form und Breite der QRS-Zacke nach Digitalis nicht ändert. Es ist also ein Einfluß auf die „Erregungsform“, nicht auf die Erregungsausbreitung, die Koordination der Herzteile bleibt gewahrt. Es geht somit nicht an, die Änderung von ST und T im Ekg auf eine Änderung der Erregungsausbreitung zu beziehen, wie es WEBER tut.

In anderen Beobachtungen, namentlich bei insuffizienten Herzen, ergibt sich ein deutlicher Einfluß der Behandlung auf alle Teile des VD. Das vorher pathologische VD wird normalisiert, die Besserung des VD entspricht der klinischen Besserung. Inwieweit die „Besserung“ und die Digitalis in ihrer Wirkung auf das VD konkurrieren, soll hier nicht mehr erörtert werden. Es ergeben sich dieselben Gesichtspunkte wie bei der Beurteilung des Ekg (SCHELLONG und STETZER).

5. Vektordiagramme bei Myokardinfarkt.

Abb. 63 ist das VD eines frischen Myokardinfarktes. Das Ekg läßt auf Hinterwandinfarkt schließen.

Der Umlauf des VD, wie er sich aus dem Vergleich mit dem Ko-Ekg ergibt, ist in Abb. 63c noch besonders gezeichnet. Am Nullpunkt erkennt man die kleine P-Schleife. Die QRS-Schleife tritt nach links oben und vorne, dann scharf nach unten und hinten, wendet sich aufwärts auf die rechte Seite und gelangt dann über einige Einkerbungen nach vorne zu einem Punkt, auf dem sie verweilt. *Dieser Punkt entspricht dem ST-Anteil*, welcher somit nach rechts, etwas nach unten und (im stereoskopischen Bild) auch ein wenig nach hinten liegt. Danach geht die Kurve geradlinig zum Nullpunkt zurück. Die QRS-Schleife zeigt also *Allodromie*, welche darauf zurückzuführen ist, daß der Infarkt Äste des Reizleitungssystems miteinbegriffen hat. Das ist die erste klinisch wichtige Feststellung, die man aus dem VD treffen kann.

Die zweite betrifft die *Lokalisation des Infarktes*. Für die Bestimmung des Sitzes war das Verhalten des ST-Stückes im Ekg maßgebend. Vergleichende elektrokardiographische und anatomische Untersuchungen von BÜCHNER, WEBER und HAAGER haben ergeben, daß beim sog. Vorderwandinfarkt das ST-Stück in Ableitung I über der Nulllinie, beim Hinterwandinfarkt unter der Nulllinie verläuft. In Übereinstimmung mit diesen empirischen Feststellungen kann man auch den Sitz des Infarktes mit einiger Annäherung aus dem Dreieckschema ermitteln. Die Extremitätenableitung freilich gestattet nur eine Lokalisation in der „Frontalebene“, während man zur Entscheidung, ob vorne oder hinten, thorakale Ekg-Ableitungen in der Sagittalebene zu Hilfe nehmen muß. Hier ist auch die neue Darstellung von UHLENBRUCK aufschlußreich.

Ohne auf die Entstehung verschiedener Infarkt-Ekg im einzelnen einzugehen, nenne ich kurz die Gedankengänge, die nach meiner Meinung hier maßgebend sind. Der infarzierte Muskelbezirk wirkt als „verletzte“ Stelle im elektrophysiologischen Sinne. Leitet man zum Elektrokardiographen ab, so zeigt sich der „Demarkationsstrom“. Aber im Gegensatz zu einer sonst vertretenen Auffassung möchte ich betonen, daß der Demarkationsstrom nicht in den Ekg-Zacken enthalten ist, sondern einen „Ruhestrom“, also ein Potential darstellt, das *außerhalb* der Herzaktion, nämlich während der *Pause* zwischen zwei Ekg zur Geltung kommen muß. Die *Nulllinie* ist also verschoben und von ihr hebt sich, der „negativen Schwankung“ vergleichbar, der „monophasische Aktionsstrom“

bei Coronarinfarkt ab, der also in seinem Plateau bzw. in seiner ST-Strecke einem Nullpotential entspricht. Die Lokalisation des „verletzten“ Bezirkes ergibt sich dann, wenn man sich vergegenwärtigt, daß während der Pause zwischen zwei Herzschlägen der Demarkationsstrom vom verletzten Bezirk fortgerichtet sein muß, daß somit der Ausschlag während der monophasischen

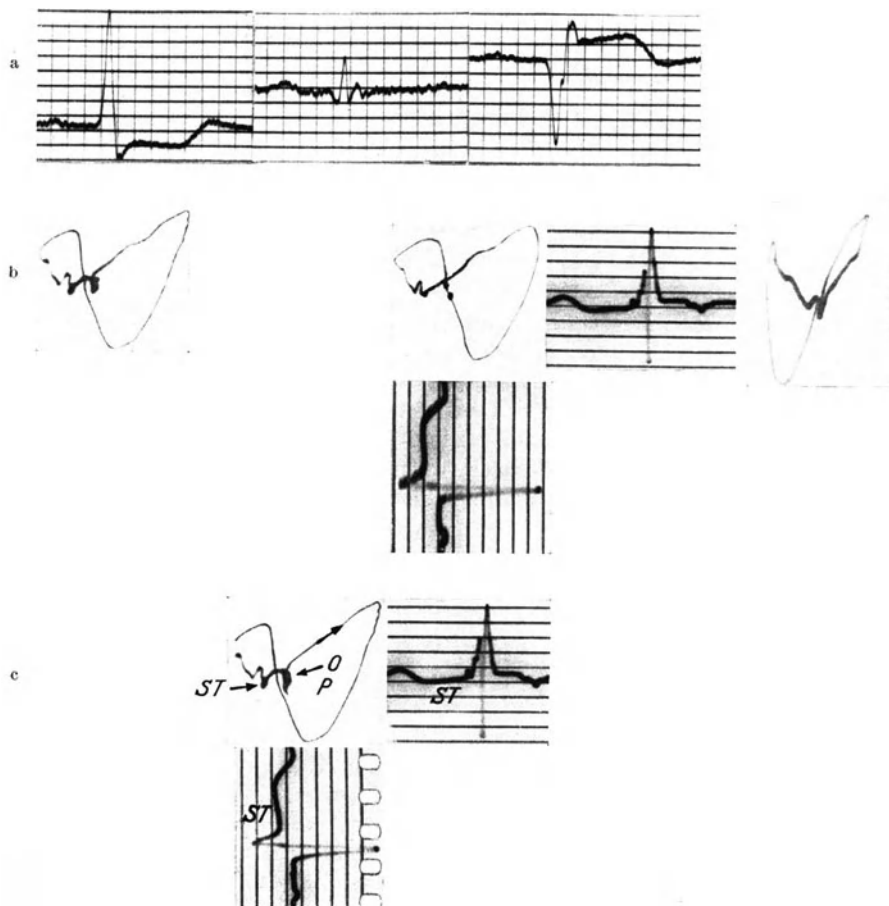


Abb. 63 a—c. a Extremitäten-Elektrokardiogramme bei frischem Hinterwandinfarkt. b VD mit Allodromie und Verlagerung des ST-Punktes. Verstärkerstufe 3. c VD mit Bezeichnungen zur Erläuterung.

Schwankung (ST-Stück) *in die Richtung* des Infarktes weisen muß. Wenn man die Lage des ST-Stückes in den Extremitäten-Ekg nach dem Dreieckschema untersucht, so ergibt sich, daß beim Vorderwandinfarkt der infarzierte Bezirk auf der linken Herzseite, beim Hinterwandinfarkt mehr auf der rechten Herzseite zu suchen ist, was den anatomisch gefundenen Verhältnissen bei typischen Fällen in der Tat entspricht.

Wenn man nun die Lage des Myokardinfarktes aus dem VD festzustellen sucht, so ergibt sich wieder nichts anderes, als was man auch aus dem Linear-Ekg *konstruieren* kann, nur in sicherer und *räumlich anschaulicher* Weise. Voraus-

gesetzt, daß es sich um einen frischen und zusammenhängenden Infarkt handelt, weist die Lage des ST-Stückes in die Richtung des Infarktes. *In Abb. 63 ist also der Infarkt auf der rechten Herzseite, ein wenig nach unten und hinten zu anzunehmen.* Über seine Ausdehnung erfahren wir hieraus nichts.

Autoptische Kontrollen fehlen uns noch, desgleichen genügende Serienbeobachtungen. Daher kann ich noch nicht sagen, was aus den VD bei älteren Infarkten zu schließen ist.

In Abb. 64 handelt es sich um einen schon einige Monate alten Infarkt. Die ST-Strecke der Ko-Ekg ist nicht mehr von der Nulllinie abgesetzt, nur die T-Zacke ist sehr hoch. Im VD sieht man Allodromie nach Art des Blockes in einem

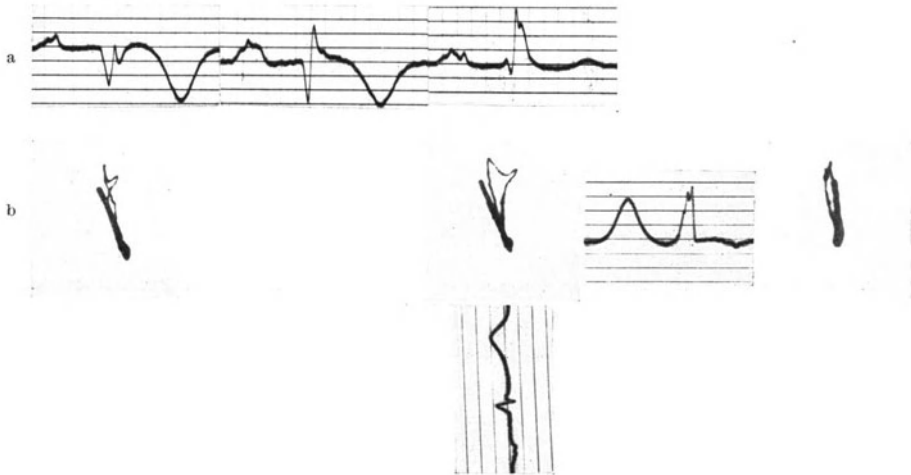


Abb. 64 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme bei älterem Infarkt. b VD mit Allodromie und abnormer T-Schleife. Verstärkerstufe 3.

größeren Schenkelast: die QRS-Schleife verläuft steil aufwärts, frontal gesehen in Uhrzeigersinn, und steht in einer nach links hinten gerichteten Diagonalebene. Rechts daneben erhebt sich steil nach oben die T-Schleife.

6. Vektordiagramme von Extrasystolen.

Schließlich sollen die Abb. 65 und 66 noch Beispiele von Extrasystolen geben.

In Abb. 65 sind die Ko-Ekg mit aufgenommen. Aus ihnen ergibt sich, daß das VD auf der linken Seite eine kleine Strecke horizontal, dann nach unten tritt, dann nach rechts und im Bogen in Nullpunktnähe zurücktritt; unmittelbar daran schließt sich die starke nach oben gerichtete T-Schleife. Im stereoskopischen Bild ist die QRS-Schleife etwas nach hinten, die T-Schleife etwas nach vorne zu geneigt, so daß eine schräge Ebene zustande kommt.

Auch aus den Abb. 66 a—c, die noch Extrasystolen bei drei anderen Personen zeigen, ergibt sich, daß *das gesamte Vektordiagramm in ungefähr einer Ebene beiderseits vom Nullpunkt* liegt; auf der einen Seite die QRS-Schleife als Darstellung der Ausbreitung der Erregung, auf der anderen Seite, der QRS-Schleife gegenüber, die T-Schleife als Darstellung des Aufhörens der Erregung. In den

Abb. 66 a und b liegen die Ebenen frontal oder auch etwas diagonal; in der Abb. 66 c springt die QRS-Schleife weit nach vorne vor, die T-Schleife weit nach hinten

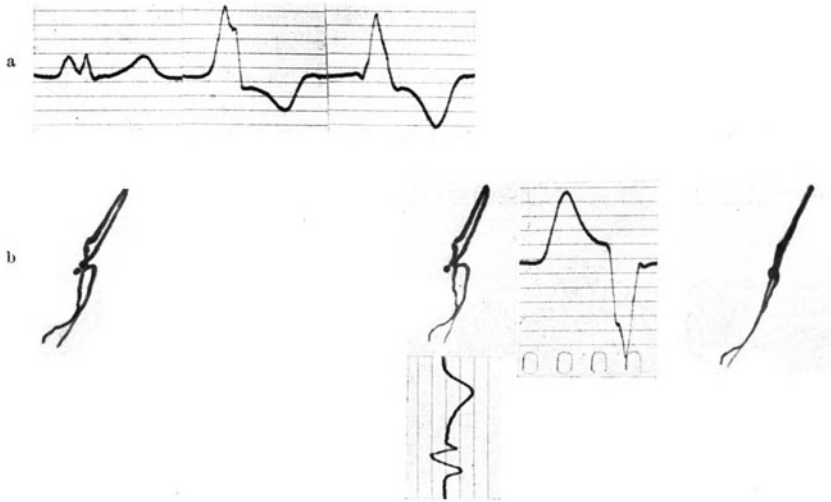


Abb. 65 a und b. a Extremitäten-Elektrokardiogramme bei einer Extrasystole. b VD bei einer Extrasystole. Verstärkerstufe 2.

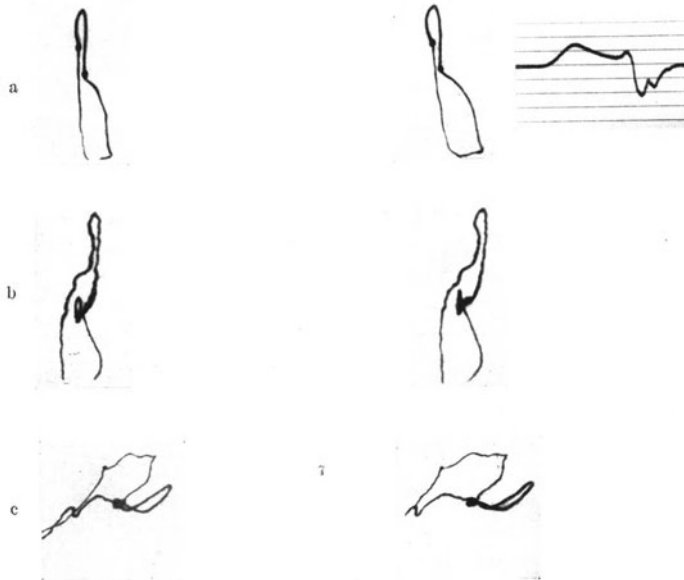


Abb. 66 a—c. Drei VD bei Extrasystolen. Das Ekg in a ist in Ableitung III aufgenommen. Verstärkerstufen 2 und 5 (b).

zurück, so daß die ganze Figur fast in einer Horizontalebene liegt, mit schmetterlingsflügelartig vom Nullpunkt etwas abgebogenen Schleifen.

Das Vektordiagramm gibt eine gute Anschauung von dem *Erregungsprozeß* bei Extrasystolen. Von ihrem Ursprungsort breitet sich die Erregung über das ganze Herz aus; man kann annehmen, daß zur Zeit der Spitze der Anfangsschleife etwa eine Herzhälfte erregt ist, die nicht anatomisch einem Ventrikel zu entsprechen braucht. Auch den *Ursprungsort* kann man ungefähr angeben: in Abb. 65, 66a und b dürfte er mehr in der Herzmitte liegen, in Abb. 66c hinten nach der Gegend der Herzspitze zu. Da die T-Schleife der QRS-Schleife sozusagen gegenüberliegt, würde das besagen, daß die Herzmuskelteilchen in der Reihenfolge desaktiviert werden, in der sie aktiviert worden sind.

Entsprechend der Größe der Ausschläge müssen die Extrasystolen mit geringer Verstärkung (etwa Stufe 2) geschrieben werden. Sonst werden sie so groß, daß sie die Filmbreite überschreiten (Abb. 66b).

III. Vektordiagramme bei Extremitätenableitung.

Im Kap. B II, S. 670, habe ich geschildert, wie wir beim Beginn der Entwicklung der klinischen Vektordiagraphie vor einem Scheidewege standen: sollten wir die Extremitätenableitung für eine klinische Methode wählen oder thorakale Ableitungen? Wir entschieden uns schließlich für thorakale rechtwinklig zueinanderstehende Ableitungen, und zwar 1. auf Grund theoretischer Überlegungen und praktischer Versuche über eine exakte räumliche Darstellung, die bei Extremitätenableitung nicht möglich ist, 2. aber auch wegen der Gleichmäßigkeit der klinischen Resultate bei normalen Vektordiagrammen, die man bei Extremitätenableitung nicht in dieser Weise erhalten kann.

Nachdem der Grund 1. eingehend in Kap. B II 1 behandelt worden ist, komme ich jetzt, nachdem inzwischen die klinischen Ergebnisse dargelegt worden sind, noch auf Punkt 2 zu sprechen.

Eines der Merkmale unserer Vektordiagramme bei herzgesunden Menschen mit normaler Herzlage bestand darin, daß die QRS-Schleife einen stetigen Umlauf zeigt, der nur in seltenen Fällen von Einbuchtungen unterbrochen wird, die erstens flach sind (Abb. 30 und 34) und zweitens aus der Hauptebene der QRS-Schleife nicht wesentlich herausfallen. An dem Vorhandensein des einen oder anderen Merkmals oder beider zusammen läßt sich — oft auch ohne Atmungsversuch — die „Harmlosigkeit“ solcher Einbuchtungen erkennen. Für *Vektordiagramme* aber, die in *Extremitätenableitung* aufgenommen sind, läßt sich dieses Merkmal nicht verwerten. Denn die Erfahrung lehrt, daß hier *gerade bei normalen Herzlagen stärkere Buchtungen* oft vorhanden sind. Sie hängen mit der bekannten Tatsache zusammen, daß die Extremitätenableitung III häufig Knoten und Splitterungen zeigt. Der Kliniker weiß zwar, daß sie meist nichts Krankhaftes zu bedeuten haben, er hat sich daran gewöhnt, sie im Ekg zu „übersehen“. Aber da ja das Extremitäten-Vektordiagramm die Extremitätenableitung III enthält, müssen diese Knotungen sich im Extremitäten-VD als Buchtungen der QRS-Schleife bemerkbar machen, womit das *Fehlen* von Ein- oder Ausbuchtungen als Kennzeichen für normales Verhalten fortfällt.

Es ist nun auffallend, daß die Knoten aus den Ekg sehr oft verschwinden, sobald man die Elektroden von der Extremitätenableitung III auf die der Ableitung III entsprechenden thorakalen Ableitungsstellen 0 und 3 verschiebt. Um dieses zu zeigen, habe ich in einigen Abbildungen des klinischen Teiles neben

die Extremitätenableitung III der oberen Reihe noch die Ekg 0—3 zum Vergleich gestellt. Man sieht z. B. in Abb. 32, daß die Knoten der Ableitung III in Ableitung 0—3 verschwinden; in Abb. 34, daß von der Splitterung der Ableitung III in der Ableitung 0—3 nur eine Einkerbung in der R-Spitze übrigbleibt. Auch Abb. 35, 44 und 47 geben Beispiele. Das bedeutet aber nichts anderes, als daß im thorakalen Vektordiagramm keine den Knoten entsprechende Ausbuchtungen zu finden sind. In der Abb. 46 einer i.v. Reizleitungsstörung dagegen bleibt die Splitterung auch in Ableitung 0—3 erhalten, daher ist die Einkerbung im thorakalen Vektordiagramm vorhanden.

Durch diesen Unterschied zwischen Ableitung III und Ableitung 0—3 ließ sich empirisch das verschiedene Verhalten von Extremitäten-Vektordiagrammen und thorakalen Vektordiagrammen erklären. Die Ursache für den Unterschied sehe ich einmal in einer Änderung der Ableitungsrichtung aus einer senkrechten (Ableitung 0—3) in eine etwas schräg liegende (Ableitung III), vor allem aber darin, daß bei Extremitätenableitung III die als Elektroden wirkenden Ansätze des linken Armes und linken Beines große Flächen darstellen, die *seitlich und von unten* ableiten und daher Frontalprojektionen und Sagittalprojektionen gleichzeitig aufnehmen. Hierdurch dürfte namentlich in der herznahen Ableitung III die Überlagerung von viel zahlreicheren Potentialdifferenzen zur Geltung kommen — damit eben die Knoten und Splitterungen —, als in unserer rein frontalen Ableitung 0—3.

Wir haben die Dinge nicht weiter systematisch untersucht, da es uns weder auf eine Erforschung der Ursachen ankam, noch auf einen systematischen Vergleich zwischen den Ergebnissen unserer klinischen Vektordiagraphie mit den der Extremitäten-Vektordiagraphie, sondern lediglich auf die Begründung *unserer* Methode. Wenn H. E. und W. HOLLMANN den Einwand machen, daß Ausbuchtungen, die allein durch den Einfluß der Ableitung zustande kommen, sich bei Extremitätenableitung viel weniger stark bemerkbar machen, als bei Brustwandableitung, so kann das einfach durch den Hinweis auf die nicht bestrittene Tatsache widerlegt werden, daß gerade in *Extremitätenableitung* III diese Knotungen sehr viel *häufiger* sind als bei Brustwandableitung 0—3.

Wenn wir somit auch aus diesen Beobachtungen den Schluß gezogen haben, daß das Extremitäten-VD nicht den klinischen Fortschritt bringen kann, den wir uns von einer Methode der Vektordiagraphie versprechen, so hat doch die *Extremitäten-Vektordiagraphie* einen bestimmten, aber begrenzten *Verwendungsbereich*: nämlich die *Erläuterung von einigen Besonderheiten in den Extremitäten-Ekg*, die sie wiederum in anschaulicher Weise zur Darstellung bringt.

Zur Methodik schalte ich folgendes ein. Wir behalten unsere Apparatur bei und legen die Extremitätenableitung I an das waagerechte, die Extremitätenableitung III an das senkrechte Plattenpaar des BRAUNschen Rohres an, Ableitung II wird nicht geschrieben. Zur richtigen Bewertung der so gewonnenen Extremitäten-Vektordiagramme müssen wir uns klar machen, daß die Registrierung nicht mehr der Ableitungsart genau entspricht. Denn während die Ableitungslinie rechter Arm—linker Arm zu der Ableitungslinie linker Arm—linkes Bein nicht senkrecht steht, übertragen wir diese Ableitungen gleichwohl auf *senkrecht* zueinanderstehende Plattenpaare. Nach den früher gemachten Darlegungen muß das Vektordiagramm dadurch eine andere Form erhalten.

Als Beispiel für den Unterschied gebe ich die Abb. 67. In der oberen Reihe sieht man die Extremitäten-Ekg und das auf diese Weise gewonnene Extremitäten-Vektordiagramm. In der unteren Reihe ist das Vektordiagramm nach unserer klinischen und exakten Methode dargestellt, also in rechtwinkliger Ableitung und

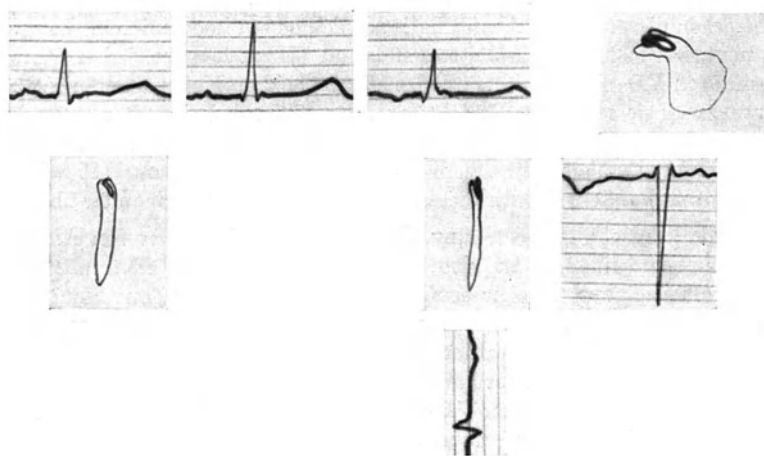


Abb. 67. Obere Reihe: Extremitäten-Elektrokardiogramme der Ableitungen I, II und III. Extremitäten-Vektordiagramm. Untere Reihe: Thorakales stereoskopisches Vektordiagramm mit den Komponenten-Ekg 0—3 und (unten) 0—1.

in rechtwinkliger Übertragung. Man sieht, daß der Spitzenvektor im Extremitäten-VD eine „falsche“ Richtung hat, man erkennt im übrigen aber auch die eben besprochenen Einbuchtungen, die mit der Extremitätenableitung an sich zusammenhängen, also mit den Knoten der Ableitung III (obere Reihe), während die Ableitung 0—3 (untere Reihe rechtes Bild) und damit das thorakale VD keine Knoten aufweisen.

Es leuchtet ein, daß man aus unseren Extremitäten-VD keinen Vergleich mit dem Dreieckschema EINTHOVENs ziehen darf; der Wert für den Winkel α entspricht bei unserer Art der Übertragung nicht dem aus dem Dreieckschema errechneten Wert. Will man aus einer besonderen klinischen Fragestellung den Winkel α und den Vektorenverlauf so, wie er sich unter Zugrundelegung des Dreieckschemas ergeben müßte, vektordiagraphisch darstellen, so muß man die Triographie von H. E. und W. HOLLMANN verwenden. Für diese Darstellung unter der Voraussetzung der Gültigkeit des Dreieckschemas ist die Triographie geeignet. Diese Fragestellung schaltet aber bei unserer Art der Registrierung aus.

Dafür gestattet unser Extremitäten-VD wiederum einen leichten Vergleich zwischen den Extremitätenableitungen I und III, der aus Triogrammen nicht so anschaulich zu erhalten ist. Denn, wie Abb. 68 zeigt, ergibt sich die Ableitung I als Projektion der im Extremitäten-VD enthaltenen Potentialdifferenzen auf eine Horizontale, die Ableitung III als Projektion auf eine Vertikale. Sehr anschaulich kommen hierbei die zeitlichen Beziehungen zwischen Ableitung I und III



Abb. 68. Beziehungen zwischen Extremitäten-Vektordiagramm und seinen beiden Komponenten Ableitung I (oben) und Ableitung III (links). Erläuterung im Text.

zur Geltung. Man erkennt, daß die Spitzen von R I und R III zeitlich nicht zusammenfallen, daß vielmehr die Spitze von R III erst später erreicht wird. Durch Lotung des der Spitze von R III entsprechenden unteren Bogenteiles des VD auf die Ableitung I läßt sich genau die Strecke im absteigenden Schenkel von R I bestimmen, die zeitlich mit R III zusammenfällt. So lassen sich alle Punkte und Strecken dieser beiden Ableitungen zeitlich genau koordinieren. Umgekehrt kann man, auch ohne die Ableitungen I und III zu kennen, jeden Punkt des Extremitäten-VD ohne weiteres jeder dieser beiden Komponenten zuordnen, und zwar, weil sie *senkrecht* Projektionen darstellen, bei einfacher Betrachtung, während man das Triogramm in genauen Winkeln von 60° hin und her drehen müßte. Unser Vergleich zwischen Ableitung I und Ableitung III wird eben dadurch so anschaulich, daß wir die Ableitungen senkrecht zueinander übertragen.

Für jede klinische Fragestellung, die mit den Beziehungen von Ableitung I und III zusammenhängt, ist also unsere Darstellung des Extremitäten-VD als Zusammensetzung zweier senkrecht zueinanderstehenden Komponenten besonders geeignet. Ich denke hier an die Untersuchungen SCHLOMKAS über den „Typenindex“ der Elektrokardiogramme, der sich aus einer Formel ergibt, in der die Ausschlagsgrößen der Zacken der Ableitungen I und III enthalten sind. Hier könnte das Extremitäten-VD Aufschluß über die Natur z. B. der altersbedingten Verschiedenheiten ergeben.

Weiterhin können mit unserer Methode *vergleichende* Untersuchungen bei ein und demselben Menschen vorgenommen werden, soweit es sich um begrenzte Fragestellungen über das Extremitäten-Ekg handelt. Wenn es sich, wie in Kap. C II 4, S. 731, um die Frage handelt, ob die Änderungen von ST und T im Ekg nach Digitalis mit einer gleichzeitigen Änderung der Erregungsausbreitung einhergehen oder nicht, so kann das natürlich an der QRS-Schleife des Extremitäten-VD genau so festgestellt werden wie am thorakalen VD.

Mit gutem Erfolg haben wir vergleichende Untersuchungen an ein und demselben Menschen über die *Bedeutung von Knotungen und Splitterungen des Extremitäten-Ekg vorgenommen* (SCHELLONG und SCHWINGEL). Wir konnten zunächst die schon erwähnte Tatsache feststellen, daß den Knoten in der QRS-Zacke Ausbuchtungen in der QRS-Schleife entsprechen. Aus der Elektrokardiographie ist seit langem bekannt, daß im Inspirium solche Knoten auftreten oder verschwinden. Daher zogen wir den Atmungsversuch zur vektordiagraphischen Klärung heran. Dabei ergab sich, daß in ganz entsprechender Weise auch im Extremitäten-VD Ausbuchtungen auftreten oder verschwinden, oder, falls Knoten im Ekg an eine andere Stelle rücken, dies auch im VD zum Ausdruck kommt. Wir kamen zu dem Schluß, daß das Verschwinden von Ausbuchtungen dafür spricht, daß es sich um „harmlose“ Knoten und Splitterungen handelt.

Hierbei haben wir auch eine *stereoskopische Darstellung* von Extremitäten-VD vorgenommen. Wir haben die Elektrode des rechten Armes geteilt, indem wir für die eine Ableitung die Elektrode vorn unter das Schlüsselbein, für die andere auf den Rücken legten, während die beiden anderen Elektroden jeder Ableitung vom linken Arm und linken Bein gebildet werden. Dadurch haben wir in einer unserer thorakalen, stereoskopischen Darstellung entsprechenden Weise aus *zwei Ebenen* abgeleitet, die in einem kleinen Winkel zueinander stehen. Die beiden so erhaltenen Vektordiagramme geben einen guten stereoskopischen Eindruck.

Aber ich möchte nicht versäumen, darauf hinzuweisen, daß sich auf diese Bilder nicht die räumlichen Merkmale beziehen sollen, die wir als normale Kennzeichen für die thorakale Ableitung aufgestellt haben; für *vergleichende* Untersuchungen aber an ein und demselben Menschen ist diese stereoskopische Darstellung geeignet, und zwar zweifellos besser als die fehlerhafte Methode, bei welcher die Beinelektroden ausgetauscht werden (vgl. Kap. B II 3 b, S. 683).

Mit Hilfe dieser stereoskopischen Darstellung konnten wir die Lageänderungen des Herzens bei der Atmung, die schon ausführlich beschrieben sind, auch im Extremitäten-VD gut erkennen. Wir sahen weiter, daß den Knotungen im Extremitäten-Ekg, die auf Reizleitungsstörungen zu beziehen waren, im Extremitäten-VD Ausbuchtungen entsprechen, die häufig aus der Hauptebene der QRS-Schleife herausfallen im Gegensatz zu den „harmlosen“ Knoten und Ausbuchtungen, deren Auftreten an die Atmungsphasen gebunden ist. Zur Beurteilung derartiger vergleichender Fragen ist also unsere Methode der Extremitätenvektordiagraphie besonders geeignet.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literatur.

- Aalsmeer, W. G. 305.
 — W. C. u. Wenckebach 305, 319.
 Abderhalden, E. 102, 108, 109, 113, 516, 565.
 Abelin, J. 305, 320, 341, 361.
 — J. u. P. Kürsteiner 305.
 — J. u. W. Spichtin 305, 345.
 — J. u. R. Vuille 305, 342.
 Abels 516.
 Acevedo, Brizzio u. Cipolla 373.
 Adam 516.
 Addison 361.
 Adelheim 373.
 Adler 112.
 Adler, Herbert 305, 325, 357, 358, 368, 450.
 — u. Günther 112.
 — s. Schleip 382.
 Adlersberg, D. u. O. Porges 154, 155.
 Adloff 516.
 Affanassiew 575.
 Aguirre s. Cibils 519.
 Ahlberg u. Nordenson 373.
 Ahlfeldt s. Custer 375.
 Ahmad 109.
 Akatsuka, Transuke 516, 545, 548, 552, 567, 569.
 Alajouanina, Th., G. Boudin u. R. Marie 305.
 Albers, V. M. u. H. V. Knorr 614.
 — V. M. s. H. V. Knorr 618, 639.
 — Knorr u. P. Rothemund 614.
 Alehieff 373.
 Alexander, J. B. 516, 557.
 Alexandrow 373.
 Alexandrowicz 373.
 Alexieff 426.
 Almaden 120, 126.
 Altenburger 129.
 Altmann, F. 155, 165, 195.
 — Franz 516.
 Alvarez, F. Gonzalez s. J. M. Valdez 532.
 Alwers u. Gräßheim 573.
 Amakawa, T. s. T. Gordonoff 617, 655.
 Amand 516, 536.
 Ambard u. Schmid 195.
 — u. Stahl 195, 214.
 Amies, C. R. 268, 302.
 — C. R. s. A. Pollard 272, 303.
 Ammon, v. 554.
 Ammon u. Dirschell 102.
 Amon 516.
 Amprino u. Penati 373, 391.
 Anders u. Shiwago 285.
 Anderson, E. M. s. L. J. Pugseley 310, 345.
 Andres, A. H. u. P. J. Shiwago 268.
 Andrewes, C. H. 268, 299, 301, 302.
 — C. H. s. W. J. Elford 269.
 — C. H. s. W. E. Gye 270, 299.
 Andrews 195.
 Angevine s. Landis 466, 482.
 Anschütz 516, 562, 563.
 Antonelli 517, 568.
 Apert, E. 517.
 — E. u. Odinet 517.
 — E. u. Peytavin 517.
 — Bach u. Odinet 517.
 Apitz, K. 268, 291.
 Arãoz, J. L. Hijo s. Cibils 519.
 D'Arbela 195.
 Archi s. Samek 382.
 Ardaschnikow, S. N. 268, 293, 294.
 Ardenne, M. V. 686.
 Arinkin 373, 386, 387, 388, 392, 395, 397, 398, 399, 400, 406, 410, 444, 453.
 Arjeff 373, 386, 387.
 Arneth 373.
 — J. 56, 61, 65, 76, 87.
 Arnold u. Mendel 493.
 Arondel 161.
 — P. s. J. Hallé 156.
 Asahina s. R. Willstätter 620.
 Aschehoug 116.
 Aschoff 36, 61, 62, 90, 358, 373, 517.
 — u. Landau 61.
 Aschner u. Engelmann 517, 557, 565.
 — B. 548.
 Ascoli 201.
 Askanazy 373, 400.
 Abmann, H. 1, 22, 23, 30, 305, 320, 329, 517.
 Atchley, Loeb, Richards, Benedict u. Driscoll 461.
 — s. Loeb 466, 490, 492.
 Atzler u. Herbst 461, 482, 502.
 Aubineau, E. 517.
 Auerbach, L. 306, 357.
 Auguste 195.
 Auler 130, 149.
 Austin u. v. Slyke 517.
 Avis, P. s. Valery-Radot 533.
 Avizonis 517, 556.
 Awe 276.
 — C. D. s. C. W. Baldrige 268.
 Axhausen 517, 551, 552, 569.
 Axmann 517.
 Baader, E. W. 306, 317.
 Baar, H. 517.
 Babies s. Török 200.
 Babonneix, L. u. J. Peignaux 517.
 Bach s. E. Apert 517.
 Bachrach, E. u. Ch. Dhéré 614.
 Bade, A. 155, 162.
 Bader, G. B. 155, 192.
 — G. B. u. F. Vero 155, 181.
 Baeayer, Adolf 614.
 Bätge 373.
 Bakaltschuk, M. s. B. Dubinskaja 56.
 Baldrige, C. W. u. C. D. Awe 268, 276.
 Baliestrieri s. Cotti 375, 397, 399.
 Balmus, G. s. Labbé 57.
 Baltaschuk s. Dubinskaja 70, 79.
 Balten 517.
 Bamberg u. Huldshinsky 517, 543, 552, 553, 561, 562, 569.
 Bande s. Rouault 619.
 Banford, J. 306.
 Bannick u. Greene 452.
 — u. Keith 259.
 Bansil, H. W. 305, 306, 319, 367.
 Bantz 373, 385, 422.
 Barasciutti 445.

- Barbagallo s. Basergo 374, 459, 460.
 Barbier s. Rubens 199.
 — s. Rubens-Duval 256.
 Barchasch u. Gurin 373, 452.
 Barcroft u. Kato 461, 476.
 Bargeton 99.
 — s. G. Marchal 57.
 Barkan, G. u. O. Schales 614.
 Barker 517.
 — u. Kirk 461, 481, 490.
 Barron s. I. D. Puppel 529.
 Barry, Shafton u. Jvy 461, 490.
 Barta 373, 374, 386, 397, 398, 399, 402, 406, 422, 423, 425, 426, 436.
 Barth, H. 517.
 Bartlett, W. 306.
 Baserga 195.
 — u. Barbagallo 374, 459, 460.
 Baß, M. H. s. H. Schwarz 531.
 Battles 517.
 Bau 195.
 Bauer 195, 374, 593.
 — J. 306, 517, 560, 561, 562, 569.
 — J. u. C. Stein 517, 557, 571.
 — K. H. 517, 543, 544, 545, 548, 552, 553, 555, 559, 560, 563, 564, 565, 569, 570.
 — K. s. H. Fischer 616, 627, 631.
 — s. Landau 379, 444.
 Bauman s. I. B. Sanger 311, 347.
 Baumann 124.
 — C. J. s. M. Levine 271, 303.
 — D. E. s. Marine 309.
 — H. 517, 573.
 Baur 245, 249, 250, 251.
 — Fischer-Lenz 517, 557.
 Bawden, F. C. u. N. W. Pirie 268, 302.
 Bayer s. Capelle 358.
 Bayley, R. H. 306, 314, 316, 321, 322, 330, 340, 364, 367.
 Bayliss 471.
 Beard, H. s. C. J. Tripoli 312.
 — J. W. s. P. Rous 272.
 — J. W. u. R. W. G. Wyckoff 268, 303.
 Beaver, D. C. u. Pemberton 306.
 Becher, Erwin 194, 195, 201, 202, 213, 221, 237, 238, 240, 241, 244, 247, 248, 249, 250, 251, 254, 256, 257, 258, 263, 264.
 — u. Fußgänger 195.
 — u. Herrmann 244, 251.
 — u. Hülse 196.
 — u. Koch 249.
 — u. Tönges 196.
 Becher, Erwin, Enger u. Herrmann 195, 228, 244, 245, 250, 253.
 — Hamann u. Doenecke 196.
 — Hartner u. Herrmann 196.
 Bechhold u. Ziegler 245, 250.
 Beck, Regena Cook 56.
 Beckmann 461, 493, 507, 508.
 Beecher, Field u. Krogh 461, 480, 502, 507.
 Behr 517, 563.
 Beilly, J. S. s. H. Rascoff 158, 164.
 Bell, Julia 517.
 — u. Doisy 517.
 — s. Youmans 470, 509.
 Bence-Jones 277.
 Benda 214.
 Benecke u. Türk 436.
 Benedetti 374.
 di Benedetto 459.
 Benedict s. Achley 461.
 — s. Loeb 466, 490.
 — s. Theis 198.
 Benes s. Bing 614, 647.
 Bennett 196, 461.
 — Lond, Dodds, Lond u. Robertson 461, 510.
 Bennhold 452, 462, 476, 497, 512.
 — s. Bennett 461.
 — Kylin, Rusznyak 462, 463, 468.
 Benninghoff 534.
 Benoit 306, 318, 337, 362.
 Benzler 385, 392, 399, 407, 422.
 — s. Schilling 399, 407.
 Berblinger 196.
 Berg 346.
 — H. 128.
 — H. s. H. Fischer 616.
 — Hermann 306.
 Bergamini, M. 518.
 Bergfeld 462, 501.
 Bergmann, G. v. 306, 332, 357.
 — u. Staehelin 195.
 Bergstrand 575, 596.
 Berliner, F. s. M. Rosenberg 158, 181.
 Bernard 286, 374, 460.
 — J. 268.
 — s. Codeville 374, 460.
 Berndt, Ehrhard 518.
 Berneud 518, 556, 571.
 Bernhardt 364, 374, 422.
 — H. 306.
 Bernheim s. Mouriquand 528.
 Bernstein u. Budelmann 462, 483.
 Bertola u. Ravetta 374, 426.
 Bertram 178, 189.
 — F. 154, 155.
 Bessau 208, 219.
 Bessey 117.
 — u. King 109.
 Bethell 279.
 — F. H., R. Isaacs, S. M. Goldhammer u. C. S. Sturgis 267.
 Bettmann 462, 499, 513, 518, 567, 568, 572.
 Beumer 167, 168.
 Bianchi, Andrés 374.
 Bickel 359.
 Bickenbach, O. 1, 37.
 Bidder 518.
 Biebel, G. 306.
 Biebl 518, 552, 553, 567.
 Bier, A. 306, 366.
 — u. W. Roman 306, 323, 324, 363.
 Biermacher, O. u. Ch. Dhéré 615.
 Biermann u. Scarapnow 306, 357.
 Biernacki 374, 406.
 Bierring 518.
 Biggs 518.
 Bigler 518, 557.
 Binet u. Strumza 614.
 Bing, J. 268, 289.
 — Benes u. Remps 614, 647.
 Bingle 56, 60, 64, 81, 84, 92, 93, 97.
 Bingold, K. 581, 614.
 Binns s. Muntwyler 467, 508.
 Bircher 306.
 Birner s. Schade 468.
 Bishop 543.
 — Faugeres, Faugeres-Bishop jr. u. Trubek 374.
 Biskind u. Glick 126, 127.
 Bissinger s. Hartwich 197.
 Bittner, J. J. u. C. C. Little 268, 295.
 Bix, H. 155, 191.
 Bizzozero 374.
 Björk s. Medvei 380.
 Blackfan u. Hamilton 220.
 Blaisdell, E. R. 155, 161.
 Blanchard 518, 545.
 Blau 518.
 Blegvard u. Haxthausen 518.
 Blencke, August 518, 545, 546, 551, 557, 563, 571.
 Bleyer 109.
 Bloch 518.
 — Michel, R. s. G. Marchal 57.
 Bloise, Nicolás Leone 518.
 Bloom 374.
 Bloomfield 462, 481.
 Blum 173, 190, 345.
 — u. v. Caulaert 462, 491, 492.
 — — u. Graber 196.
 — H. 614.
 — L. 155.
 — L., Delaville u. Thiers 155.
 — L., Graber u. v. Caulaert 155.

- Blumer 344.
Blumgart s. Gilligan 463, 492.
Bock 374.
— u. Wied 374.
— Wiede 82, 89, 93, 94, 97.
— H. E. u. K. Wiede 56, 66.
— Nik. 518.
Bodansky 345.
— u. Duft 306.
— u. Meyer 306.
— u. Pilcher 306.
Bodechtel 196.
Böger u. Schroeder 147.
— A. u. H. Wendt 155, 189.
— A. u. K. Wetzler 221, 306, 319.
Böhme, W. 1, 10, 11, 12, 13, 29.
Böhne, C. u. L. Huismans 56, 91, 95.
— — 82, 89, 90, 91, 94, 95, 97, 99.
Bönniger 374, 462, 486.
Bösl, O. 306, 342.
Bogan, I. K. s. L. B. Morrison 157, 164.
Bogert, L. J. u. L. D. Plass 518.
Bohn 500.
Bohnenkamp, H. 461.
Bojlen, K. 155, 192.
Bolliger s. Earlam 197.
Bollmann s. Greene 463, 492.
Bolten 566, 573.
— G. C. 518.
— H. 558, 560, 561.
Bomaasch, V. 518.
Bonnet u. Broca 459.
— s. Debré 375.
Bookmann 518.
Boothby 306, 322, 328.
— W. M. 306.
— W. M. s. Kepler 309, 343, 347, 352, 353, 366.
— W. M. s. H. S. Plummer 310, 314, 328, 363, 364.
Borchardt, L. 518.
Borcher 439.
Bordenave 518, 537.
Bordley 196.
Borel, G. 518.
Borodin, I. 614, 627.
Borst 196.
— M. u. H. Königsdörffer 614.
Bossia, G. 268.
Bouchard 155, 162.
Boudin, G. s. Th. Alajouanina 305.
Boudouresques, J. s. J. Olmer 272, 289, 290.
Boulin, R. s. Labbé 57.
Bourdailion, C. s. R. J. Weisenbach 58.
Bourg 518.
Bousser s. G. Maingot 271, 286.
Bowcock, H. u. G. Lewis 519.
Bowman u. Wolpaw 196.
Boyd, G. L. 155, 189.
— D. J. u. A. H. Kantrow 155, 164.
— J. D. s. P. C. Jeans 157, 160.
Bradford 196, 251.
Brain 317.
— W. Russell 306, 356, 368.
— s. H. J. Starling 306, 307, 311.
Braithwaite, J. V. C. 519.
Brand, E. 155, 162.
Bratusch-Marrain 519.
Braun 374, 519.
— s. Tempka 383, 386, 392, 396, 397, 398, 399, 400, 406, 411, 412, 413, 417, 445.
Braunbehrens, H. v. 2, 37.
Braus, H. 2, 12.
Bravi, Angelo 56, 77.
Brdlik, I. 155, 192.
Bredereck 104.
Brednow, W. u. B. Deppe 2, 41, 42.
— W. u. N. Schaare 2, 19.
Breitner, B. 306.
— St. s. H. Fischer 616, 626.
Brentano, C. 155, 178, 306, 307, 342, 344, 345, 357.
— C. s. O. Riesser 310, 344.
Breuer 519, 573.
Bright 462, 471, 508.
Brinch 134.
Britton s. Whitby 58, 74.
Brizzio s. Acevedo 373.
Broca 519.
— s. Bonnet 459.
— s. Debré 375.
— u. Herbinet 519.
Bröcheler s. Schretzenmayr 382.
Bröder u. Engel 462, 501.
Broich, F. s. H. Fischer 616.
Bromfield s. Fairley 376, 419.
Broun s. Holmes 378, 392, 397, 398, 399, 400, 406.
Browder s. Goetsch 308.
Brown u. Rowntree 462, 504.
— A. W. A. 614, 641.
Brownson 519, 555, 557.
Bruck 519, 562.
Bruckman, D'Esopo u. Peters 462, 505, 509.
— s. Peters 468, 494, 508.
Brücke 201.
Brüning, Günther 519.
Brüning 519.
Brugsch 145.
— s. Henning 418.
— Joachim Theodor 614, 615, 621, 623, 624, 635, 636, 639, 643, 647, 655.
— J. Th. u. Brunsting 615.
Brugsch, J. Th. u. A. Keys 615.
— J. Th. s. A. Keys 617, 635.
— J. Th. u. Sheard 615, 636, 647.
— Th. 575, 584, 589.
— Th. s. Hans Horsters 576.
Bruin, J. de 519.
— M. de 268, 280.
Bulé 575, 578, 604.
Brunn 462, 489.
Bruns 307, 327, 340, 356.
— P. 519.
— W. 270.
— s. Jores 277.
Brunsting s. J. Th. Brugsch 615.
Buchanan 519, 555.
Bucher 152.
Buchholz 519, 560, 566.
Buckel, A. 657, 686.
Buckmann, T. E. s. G. R. Mi-not 271, 279, 280, 290, 291.
Buday, K. 519, 552.
Budelmann s. Bornstein 462, 483.
Buell 345.
Büchner, Weber u. Haager 658, 735.
Bühler, F. 307.
— F. s. A. Schittenhelm 311, 347, 360.
Bülow 120.
Büngeler, W. 268.
Bürger, M. 155, 166, 168, 178, 179, 184, 186, 192, 307, 342, 462, 509.
— M. u. H. Kramer 155.
Bürgi, E. 615, 652, 653, 654, 655.
— E. u. C. F. Traczewski 615, 652.
Bürkel 374.
Büttner 238.
— u. Schmidt 374.
Bunting 69.
Burch u. Soldeman 462, 486.
Burge, W. E. s. G. G. Wickwire 620.
Burger 307.
— R. 658, 661, 662, 729.
Burns, C. W. 519.
Burrows 519, 556.
— H. u. J. H. Wook 268, 286.
Bury 519.
Busch, Gottfried 519, 543, 546, 548, 556, 558, 559, 561, 562, 566.
Busehe, F. s. H. R. Schinz 267.
Buschke 196.
Busnel, R. G. s. A. Raffy 619, 641.
Buss 196.
Butt, E. M. s. A. G. Foord 57, 70.

- Bykowa 374.
 — O. 56, 69, 70, 77, 81, 84, 92, 96, 98.
 — O. s. T. Tschistowitsch 58.
- Čabe, P. C. u. W. C. Wojta 519.
- Cabitto, H. 519.
- Cabot 575, 583, 603.
- Calcarami, J. R. s. Cibils 519.
- Calderone 196.
- Cameron 97, 98.
 — J. D. s. G. E. Farrar 57.
- Cambridge, P. J. 155, 162.
- Camp, de la 540.
- Campbell, A. C. P., J. L. Henderson u. J. A. Croom 268, 278.
- Candia, S. de 307, 361.
- Cannavo 196.
- Cannavó, L. 155, 161.
- Cantani 155, 162.
- Cantarow 374.
- Capelle 359.
 — u. Bayer 358.
- Carboni 519.
- Carles 561.
- Carnot, Lavergne u. Mallarmé 374.
 — P. H., M. Rudolf u. P. Vêran 307, 329.
- Caronia 374, 385.
- Carpenter, W. u. M. D. Mac Carty 268, 285.
- Carrier u. Rehberg 462, 479.
- Carry s. Darrow 462, 481, 490, 494.
- Carson, W. s. W. Palmer 310, 347.
- Carthy, F. P. 519.
- Casanegra, A. 157.
 — s. Izzo 180.
- Caspersson, T. u. J. Schultz 268, 303.
- Castelli, Carlo 519.
- Castle, W. B. 272, 418.
 — s. Patek 277.
 — s. Rhoads 381, 419.
- Cathcart 344.
- Cattaneo s. Scoz 134.
- Caulaert, v. s. L. Blum 155, 462, 491, 492.
- Cerqueira 374, 426.
- Chabanier, H., M. Lebert u. F. Lumière 155, 164.
- Chabrol, Charonnat u. Cottet 196.
- Chahovitch u. Vichnjitch 196.
- Chaillley u. Peyre 196, 256.
 — Bert, P. u. Edouard Peyre 256.
- Chantemesse u. Tenesson 241.
- Charcot 216, 568.
- Charleux, G. s. G. Mouriquand 157.
- Charonnat s. Chabrol 196.
- Charvát, J. u. K. Silink 307.
- Chauffard 215, 575, 609.
- Chevallier 374.
- Chew s. Taylor 346.
- Chiari 238.
- Chick u. Hume 106.
- Child, F. S. 519.
- Chircoulesco, Demetre 519.
- Chisholm 519, 573.
- Choisser s. Sager 382, 450.
- Christ 367.
- Christen u. Greif 374.
- Christie 72, 79, 81, 82, 84, 97.
 — J. M. s. L. E. H. Whitby 58.
- Chrometzka 250.
- Chu s. Liu 466, 509.
- Chung s. Liu 466, 509.
- Chvostek, F. 307, 313, 318, 356.
- Cibils, Aguirre, Raul, J. L. Arãoz hijo u. J. R. Calcarami 519.
- Cignolini, P. 2, 4, 6, 15, 16.
- Cionini u. Herlitzka 196.
- Cipolla s. Acevedo 373.
- Clanahan, M. 519.
- Claude, A. 268, 302.
- Clauden 99.
- Claussen, F. 462.
 — s. Schade 468, 472, 474, 475, 476, 478, 507, 508.
- Cleminson, F. J. 519.
- Close s. Osman 199.
- Clough 70.
- Clure, De Takàts u. Zimmermann 462.
- Codet s. Delherm 2.
- Codevelle, Bernard u. Guichéné 374, 460.
- Cohen 375.
 — u. Fierman 307.
 — S. J. u. Fr. H. King 307, 357.
- Cohnheim 462, 488, 499.
- Cokayne 519.
- Colden 520.
- Cole, F. N. s. Friedmann 522.
- Coller, Frederick, A. s. Walter G. Maddock 309, 322, 362.
- Collip, J. B. s. L. J. Pugsley 310, 345.
- Collona, A. 520.
 — Paul C. 520.
- Collum 561.
- Conant u. Moyer 615, 630.
- Conklin s. Fahr 463, 508.
- Conlon 556.
- Constaris, C. M. 520.
- Cook, J. W. s. H. Burrows 268, 286.
 — J. W., G. A. D. Haslewood, C. J. Hewett, J. Hieger, E. L. Kennaway u. W. V. Mayneord 267.
- Cooke, W. E. 56.
- Cooley 422.
- Cooper 359.
- Cope 462, 508.
- Copeland, M. M. s. C. F. Geschickter 267, 277.
- Cornville, C. s. V. R. Mason 618, 651.
- Coronini u. Risak 375.
- Correra, Tommaso 520.
- Cortes, de 520, 563.
- Cotoni s. Widal 470, 491.
- Cottago, G. D. s. Maranon 309.
- Cottet s. Chabrol 196.
- Cotti, Balistiéri u. Volta 375, 397, 399.
- Coulaert, van s. Blum 196.
- Coulter, C. B. u. F. M. Stone 615.
- Courtois 196.
- Crämer 87.
- Cramér 375.
- Cramer 320, 342.
 — H., Wilke u. Weber 2, 44.
 — W. u. Krause 307, 341.
- Craver, L. F. s. W. J. Hoffman 270, 279, 280, 290, 291, 292.
- Crile 307, 321, 324.
- Cristol 196.
- Cristomanos 196.
- Crocco 520, 551.
- Cronenthal, R. 520, 539, 543, 545, 546, 548, 551, 553, 555, 556, 559, 560, 563, 565, 567, 569, 570.
- Crooks, James 520.
- Croom, J. A. s. A. C. P. Campbell 268, 278.
- Cross 87.
- Crowe 213.
- Cruz, A. s. Maranon 309.
- Csapo u. Kerpel-Fronius 196.
- Curschmann 462, 499, 500, 513.
 — H. 156, 161, 205, 239, 268, 287, 293, 307, 322, 328.
- Curti, P. 615, 655.
- Curtis s. J. D. Puppel 529.
- Curtze 375, 450.
 — W. 268, 277.
- Cushing 213.
- Custer 375, 386, 414, 436, 438, 454.
 — u. Ahlfeldt 375.
 — u. Krumbhaar 375, 379, 449.
- Cuthbertson, D. P. s. G. H. Stevenson 532.
- Czerny, A. 171, 520.
 — A. u. A. Keller 156, 520.
 — Keller 559, 568, 573.
 Czimmer 615.

- Lebert, M. s. H. Chabanier 155, 164.
 Lebinski, v. 157.
 Leblong, M. s. P. Lereboullet 157, 161.
 Ledebt s. Mestrezat 467, 492.
 Lederer s. R. Kuhn 618.
 Ledingham, J. C. G. u. W. E. Gye 271, 302.
 Lee s. Peters 496.
 Legry 544.
 Lehmann u. Meesmann 466, 493.
 Lehnardt 573.
 Lehndorff 379, 422.
 Lehnerdt 526.
 Leicher 526, 557.
 Leiter 466, 481, 490.
 Leitner, J. 271, 287.
 Lelaney 274.
 Lell, H. 57, 76.
 Lemaire, H. 526.
 Lemberg, R. 618, 649.
 Le Melletier s. Kaplan 525.
 Lemoine, J. s. G. Marchal 57.
 Lemser, H. 157, 163.
 Lengsfeld, W. 3, 51.
 Lennan 526.
 Lenstrup, E. 157, 189.
 Leövey u. Kerpel-Fronius 198.
 — s. Kerpel-Fronius 198.
 Leonard, M. E. s. C. H. Falconer 269, 276.
 Leopold s. Landis 466, 482, 506, 508, 510.
 Lepore 466, 481.
 Lereboullet, P. 526.
 — P. u. J. I. Gourmay 157, 160.
 — P. u. M. Leblong 157, 161.
 Lerman, J. 309, 326.
 Lesné u. Langle 526, 543, 568.
 — — Hetirel u. Dreyfus-Sée 526.
 Letterer 57, 96, 97.
 Leuwer s. F. Hoff 464, 495, 497, 512.
 Levander 526.
 Levent, R. s. H. Grenet 57.
 Levine, M. u. C. J. Baumann 271, 303.
 — V. 57, 79, 80, 85, 86, 94, 95, 97.
 Levy 109, 545, 570.
 Lewis, I. H. 466, 477.
 — Th. 466, 476, 658, 661, 710.
 — s. Hodgson 308, 343.
 — E. u. H. Eisenberg 157, 163.
 — G. s. H. Bowcock 519.
 Lewy, J. 526.
 Lexer 540.
 Libowitzky s. H. Fischer 616.
 Lichtenstein, A. 157, 192.
 — s. Zadek 384, 450, 451.
 Lichtwitz 198, 216, 236, 258, 466, 482.
 — Liesegang u. Spiro 467.
 Lieb, H. u. G. H. Krainick 526.
 — u. Zacherl 309, 354.
 Liebig 176, 342.
 Liebermann s. W. Welz 533.
 Liebermeister 576, 578.
 — u. Minkowski 576.
 Lierle, D. M. u. I. I. Potter 157, 161.
 Liesegang s. Lampe 358.
 — s. Lichtwitz 467.
 Linck 526.
 Lindemann 526, 547, 552, 555.
 Linden, Gräfin von 618, 641, 649.
 Lindenbaum 379, 409.
 Linder, Lundsgaard u. v. Slyke 466, 494, 508.
 — — — u. Stillman 466, 504.
 Lindner, G. 157, 189.
 — u. Mitarb. 509.
 Ling s. Weech 469, 490, 494, 510.
 Linneweh 346, 353.
 — Fr. u. W. Linneweh 309, 346, 353.
 — W. s. Fr. Linneweh 309, 346, 353.
 Linton, C. S. s. W. J. Siebert 311.
 Lipschütz, A. 526, 551, 562.
 Lipp, J. 618.
 Little, C. C. s. J. J. Bittner 268, 295.
 Litzner s. Hülse 259.
 Liu, Chu, Wang u. Chung 466, 509.
 Livades, K. s. P. Müller 310, 329, 364.
 Livon 213.
 Lobenhoffer 526.
 Lobstein 527, 536, 564.
 Loeb u. Mitarb. 509.
 — s. Atchley 461.
 — s. Wahlberg 368.
 — Atchley u. Palmer 466, 492.
 — — Richards, Benedict u. Driscoll 466, 490.
 Loebisch, W. F. u. M. Fischler 618, 639.
 Loeffler 527.
 Loele 576, 601.
 Löhlein 527, 555.
 Löhr 363, 466.
 Loeper u. Signer 466.
 Loeser, A. 309.
 Löwinger 379, 420, 452.
 Löwy, E. 527.
 — s. Schur 332.
 Lohuizen, C. H. J. 527.
 Loiseleur u. Hosiosky 198.
 Lolli, Leonida 527.
 Lommel, F. 527.
 Lond s. Bennett 461, 510.
 — s. Poynton 468, 510.
 Looft 527.
 Look 78.
 Looser 527, 537, 538, 552, 553, 567, 569, 573.
 Lorenz 76.
 Lorenzini 618.
 Lossen 379.
 Lotka s. Dublin 279.
 Lovest 527.
 Lowett 436.
 Lubarsch 561.
 — s. Gutzent 425.
 Lubimenko 618, 638.
 — s. N. A. Monteverde 618, 638.
 Lucké, B. 271, 299.
 Luckner 466, 481, 490, 501.
 — u. Scriba 466.
 Luczynski, Z. s. A. W. Ehner 307.
 Ludwig 7.
 Lüdecke s. Korth 198.
 Lüttschwager 271, 301.
 Lumière, F. s. H. Chabanier 155, 164.
 — s. Widal 470, 491.
 Lund, L. 271, 295.
 Lundberg, E. 157, 192.
 Lundsgaard s. Linder 466, 494, 504, 508.
 Lundt 363.
 Lupasco s. Gingold 377.
 Lux, Susanne 391.
 Lyall s. Fullerton 197.
 Lyght, C. E. s. Edwin E. Os-good 58, 69.
 Lynch 295.
 Lyon u. Dunlop 466, 508, 509.
 Maase u. Zondek 509.
 Maathuis s. Verspijek 200.
 MacCarty, M. D. s. W. Carpenter 268, 285.
 Macciotta, G. 527.
 MacDowell u. Mitarbeiter 276.
 — E. C. 271, 294, 295, 297.
 — E. C. s. M. N. Richter 272, 276, 297.
 — E. C., J. S. Potter u. M. J. Taylor 271.
 — — u. J. Victor 271, 298.
 — E. C., M. J. Taylor u. J. S. Potter 271, 292.
 Mach s. Mach 198.
 — — u. Sciounoff 198.
 Machold 198.
 Machwitz u. Rosenberg 216, 219.
 MacKay, Eaton u. Lockard MacKay 198.
 — Lockard s. Eaton MacKey 198.
 Mackenzie 313.
 MacLean 466, 477, 504, 513.

- Einthoven 659, 660, 661, 673, 704, 741.
 — Falir u. de Waart 658.
 Eiselsberg, von 521, 560.
 Eisenberg, H. s. E. Lewis 157, 163.
 Eisenman s. Peters 468, 494, 508, 511.
 Eisler s. A. Schittenhelm 311, 468.
 — B. 269, 287.
 Elford 302.
 — W. J. u. C. H. Andrewes 269.
 Elias, H. s. Oscar Meller 527.
 Elkeles 213.
 Ellermann 375, 376, 396, 405, 412.
 Ellinger, E. s. E. Zdansky 3, 6, 16, 17, 19, 21, 23.
 Ellis, R. W. B. 521.
 Ellmers-Sevringhaus s. Gordon 308.
 Elphick 108.
 Elroy 322.
 Else 307, 364, 367.
 Emde 615, 621.
 Emerson, R. 615, 638.
 Emile-Weil, Isch-Wall u. Perlés 376, 389.
 — P. 269, 286, 376.
 Emmerie 109.
 Emmett s. Horton 197.
 Enderlen 521, 537.
 Engel 521.
 — s. Bröder 462, 501.
 Engelbreth-Holm, J. 56, 267, 267, 269, 280, 290, 302.
 — J. u. O. Frederiksen 269, 300.
 — J. u. A. Rothe Meyer 269, 290, 302.
 — J. s. A. Rothe Meyer 272, 286.
 — J. s. O. Thomsen 273, 286.
 Engelmann s. E. Apert 517.
 — s. Aschner 557, 565.
 Enger s. Becher 195, 228, 244, 250, 253.
 Engerth u. Winkler 197, 257.
 Englmann 458.
 Englund, F. 521.
 Eppenstein 521.
 Eppinger 162, 229, 231, 258, 463, 500, 508, 575, 584, 594, 596, 598, 600, 502, 605, 609, 611, 615, 649.
 — Kaunitz u. Popper 463, 477, 482, 483, 498.
 — G. 307.
 Epstein 463, 471, 508.
 Erb s. Landis 466, 482.
 — A. s. A. Zeghauser 159, 191.
 Ercklentz 197, 199.
 — B. 156, 180.
 Erdheim 521, 560.
 Erf 376.
 Erich, W. 156, 398.
 Erkel 425.
 Ernst 197.
 Erös 436.
 Escudero u. Varela 376, 386, 392, 397, 398, 399, 406, 408, 421.
 Esser 197, 521.
 Estela, R. 521.
 Etcheverry 376.
 Etienne 307.
 Eufinger, H. u. G. Gaethgens 269, 292.
 Euler u. Hellström 615, 622.
 — Hans von 102, 112, 113, 128, 129.
 Evans, E. Lancing 521.
 — T. S. s. T. G. Klumpp 57, 73, 76, 77, 79.
 Evensen u. Schartum-Hansen 56.
 Evers, Ray s. Mason 198.
 Everson u. Daniels 123.
 Ewald 82, 89, 93, 94, 97, 546, 566.
 — O. 57, 64, 79.
 — P. 521.
 — Frehse u. Hennig 57.
 Ewing, J. 269, 287.
 Faberi 521, 538, 560.
 Fabricinus Ildanus 536.
 Fahr 307, 323, 371, 521, 555, 560, 561, 562, 564.
 — s. Einthoven 658.
 — u. Kerkhof 463, 481, 508.
 — — u. Conklin 463, 508.
 — u. Swanson 463, 496, 508.
 Fairbank, H. A. T. 521.
 Fairley, Bromfield, Foy u. Kondi 376, 419.
 Falconer s. Morris 380, 385.
 — C. H. u. M. E. Leonard 269, 276.
 Falta, W. 154, 163, 173, 175, 509.
 — W. u. F. Högl 616, 650.
 Fanconi, G. 156, 165, 177.
 Fanton, Edoardo 521.
 Farkas 197, 266.
 — v. 463, 474, 478, 491.
 Farley 70.
 Farrar, G. E. u. J. D. Cameron 57, 97, 98.
 Faugeres s. Bishop 374.
 — Bishop jr. s. Bishop 374.
 Fayot s. Vedel 200.
 Feer 521.
 Feldman 287.
 — W. H. u. J. Stasney 269.
 Feldmann, L. u. A. Wilhelm 307, 343.
 Fellingner, K. s. N. v. Jagie 309.
 Fenz 367.
 — E. u. F. Zell 308.
 — Egon u. Karl Uiberrak 308.
 Ferrand 120.
 Ferrara 67, 68, 376, 396, 404, 450.
 — u. Storti 376.
 Ferri 521.
 Ferris, H. W. s. J. Furth 269, 276.
 Fetzner, H. 2, 22, 23, 33, 35, 36, 40, 42, 44, 47.
 Feuillie 197.
 Feyerabend 521.
 Fidanza, Picena u. Decoud 376.
 Field s. Beecher 461, 480, 502, 507.
 — s. Drinker 462, 488, 493.
 — R. E. s. W. A. Groat 270, 274, 377.
 — s. White 469, 476.
 Fierman s. Cohen 307.
 Fieschi 376.
 — A. u. E. Storti 269, 285.
 Fiessinger 575, 593, 609.
 Fikentscher, R. s. H. Fischer 617, 647.
 Filippi s. Stort 383, 425, 459.
 Fillaye 545, 548.
 Filzi, Aldo 521.
 Fime s. Haam 197.
 Fink, H. s. H. Fischer 616.
 Finke, W. 156, 162.
 Fischbach, H. u. A. Terbrüggen 308.
 Fischer 181, 328, 340, 400, 521, 557.
 — A. 165.
 — A. E. 156.
 — F. P. 115.
 — Hans 580, 585, 586, 593, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 629, 630, 639, 640.
 — J. F. 308.
 — M. H. 463, 471, 484.
 — s. Georgi 463, 493.
 — u. Öhme 308, 341, 345.
 — H. u. K. Bauer 616, 627, 631.
 — H. u. H. Berg 616.
 — H. u. Breitner 616, 626.
 — H., F. Broich, St. Breitner u. L. Nüssler 616.
 — H. u. H. Fink 616.
 — H. u. Gleim 616.
 — H., W. Gottschaldt u. G. Klebs 616, 630.
 — H. u. W. Haberland 616.
 — H. u. H. Halbach 616.
 — H., J. Heckenmaier u. W. Hagert 616.
 — H. u. A. Hendschel 616, 630, 640, 641, 642, 645.
 — — u. H. Kellermann 616.
 — — u. L. Nüssler 616, 630.

- Fischer, H. u. K. Herrle 616, 649.
 — H. u. Hess 616, 624, 651.
 — H. u. Hilger 616, 621.
 — H. u. H. Hilmer 616.
 — H. u. H. J. Hofmann 616.
 — H. u. K. Kahr 616.
 — H. u. Krauss 616.
 — H. u. R. Lamprecht 616, 626.
 — H., R. Lamprecht u. H. Mittenzwei 616.
 — H. u. W. Lautsch 616.
 — H. u. Libowitzky 616.
 — H., O. Moldenhauer u. O. Süß 617.
 — H. u. A. Müller 617.
 — H. u. Niemann 575.
 — H. u. H. Orth 617.
 — H. u. Riednair 617, 629, 630.
 — H. u. F. Schwerdtel 617, 621.
 — H. u. C. v. Seemann 617, 626.
 — H. u. F. Stadler 617, 640, 642, 645.
 — H. u. O. Süß 617.
 Fischgold s. Delherm 2, 6.
 Fischler 575, 599.
 — M. s. W. F. Loebisch 618, 639.
 Fishberg 216, 243.
 Fiske u. Subbarow 342.
 Fitz-Hugh 438.
 — — u. Krumbhaar 376, 436.
 — — jr. Thomas 57, 99.
 Fleischhacker 376.
 — u. Grüneis 376, 449.
 — s. v. Jagić 378.
 — H. u. R. Klima 269, 277, 376, 413, 434.
 Fleischmann, P. 57, 63, 84, 89, 94, 97, 99.
 Flemming 521.
 Flora, de 197, 256.
 Floresco s. Gingold 377.
 Fock 521.
 Focken 521, 554.
 Fodor 197.
 Folin 308, 342.
 Fontana 376, 431.
 Foord 376, 452.
 — -Parsons-Butt 85.
 — A. G., L. Parsons u. E. M. Butt 57, 70, 85.
 Ford 82.
 — -Parsons 98.
 Forkner, Cl. E. 57, 62, 71, 76, 267, 269, 274, 275, 276, 277, 291.
 Forlanini 226.
 Forró, A. 156.
 Forschbach 308, 343.
 Forsman 98.
 Forster 152, 176.
 Foulds, L. 267, 269, 299.
 Fowler 521.
 — W. M. 57.
 Fox u. Levy 109.
 Foy s. Fairley 376, 419.
 Fraenkel u. Ulrich 425.
 — A. 236.
 Fränkel 521.
 — E. M. u. C. A. Mawson 269, 303.
 Framm 521.
 Franceschetti 521, 557.
 Frangenheim 521.
 Frank 442, 448.
 — s. Youmans 470, 509.
 — E. 521, 563.
 Franke 522, 571.
 — K. u. R. Fikentscher 617, 647.
 Fraser 522.
 Frazier, Ch. 308, 329.
 Fredriksen, O. s. J. Engelbreth-Holm 269, 300.
 Freeman 376, 435.
 — s. Reiter 277.
 — J. T. 272.
 Frehse s. Ewald 57.
 French, C. S. 617, 626.
 Frerichs, v. 156, 162.
 Freund u. Magnus-Levy 376.
 Frey, J. 402, 463, 482, 557.
 Freytag, G. Th. 522, 538, 551, 555, 557, 559, 563.
 Frick, P. 156, 178, 192.
 — P. u. H. Musterle 156.
 Friedberg, K. 522, 538, 543, 546, 555, 557, 558, 564, 565, 571.
 Friedel, J. 617, 639.
 Friedemann 436.
 — u. Elkeles 213.
 Friedgood u. Schoekaert 368.
 Friedman, R. 522.
 Friedmann 368, 561.
 — u. F. N. Cole 522.
 — u. Kanzer 308, 318, 330.
 Friesz u. Mohos 357.
 Frisch, Mendel u. Peters 463, 481, 490.
 Fritsch 260.
 Fröhlich, R. 658, 673, 675, 709.
 Frölich 106.
 Frontalis 561.
 Fromment 164.
 — P. s. F. Rathery 158.
 Frosch 522.
 Frugoni, C. 376.
 Fuchs, F. 522, 543, 544, 552, 564.
 Fuchtner 425.
 Fujita, A. 269, 283, 284.
 Fullerton, Lyall u. Davidson 197.
 Furth, J. 269, 286.
 — J., H. W. Ferris u. P. Retznikoff 269, 276.
 — J. u. O. B. Furth 269, 286, 295, 296.
 — J. u. M. C. Kahn 269, 299.
 — J., H. R. Seibold u. R. R. Rathbone 270, 276, 299.
 — J. s. E. L. Stubbs 273, 286.
 — O. B. s. J. Furth 269.
 Fuss, H. 522, 554, 556, 557, 570, 571.
 Fussgänger s. Becher 195.
 Gabriel, S. 522.
 Gaechtens 126.
 — G. s. H. Eufinger 269, 292.
 Gaensslen 477, 610.
 Gaffron, H. 617, 629.
 Galatz, D. 617, 651.
 Galinowski 377.
 Gall 377, 458.
 Gallermani, G. 617.
 Gander 102, 127, 134, 137, 144, 152.
 Gans 463, 486.
 Garver s. Kracke 379, 429.
 Gasparini 197, 237.
 Gastro-Devans, G. s. Juan Sanchez 530.
 Gautier 212.
 Gebele 308, 358, 359.
 Gebhardt 534.
 Geipert, G. 522.
 Geldermann 431.
 Geldern, Edmond 522.
 Gellhorn 463, 476.
 Gennaro, A. u. A. Grazia 270, 286.
 Gentzen, G. u. Th. Mohr 308.
 Georgi u. Fischer 463, 493.
 Gerard, M. J. s. P. Lambin 271, 290.
 Gerbasi 377, 459.
 Gerlach 377, 442.
 Gèronne 463, 501.
 Geschickter, C. F. u. M. M. Copeland 267, 277.
 — s. Perlzweig 452.
 Gevaert 522.
 Ghedini 377, 385, 395.
 Gibson, H. 522.
 Gickelhorn 617, 651.
 Giemsa 70.
 Gierke 560, 562.
 Gilbert, R. 270, 292.
 Gilligan, Volk u. Blumgart 463, 492.
 Gingold 377, 435.
 — Floresco u. Lupasco 377.
 Giordano, A. S. 308.
 Giorgi, de 197.
 — E. 522, 561, 562, 568.
 Girard, L. s. G. Maingot 271, 286.

- Girgla, E. 156, 162, 164.
 Giroud, A. 121, 120, 127.
 — s. L. Randoin 619, 639.
 Gittins, R. u. J. C. Hawksley 57, 71, 77, 84, 89, 93, 94, 95, 270, 278.
 Glässner 575.
 Glanzmann, E. 522.
 Glatzel 255, 463.
 Gledhill, T. N. 57, 71, 79, 81, 85.
 Gleich, M. 522.
 Gleim s. H. Fischer 616.
 Glick s. Biskind 126, 127.
 Gloor 377, 430.
 — u. Walter 377.
 Glover 522.
 — E., G. A. Daland u. H. L. Schmitz 270, 283.
 Gloye 522, 551.
 Gluzinsky u. Reichenstein 451.
 Godinho, A. P. 617, 649.
 Goeckermann, W. s. Charles Sheard 620.
 Göthlin 133.
 Goetsch 314, 322, 361, 364.
 — u. Browder 308.
 Gött, Th. u. J. Rosenthal 2, 4.
 Goette, K. 308, 328, 340.
 Goettsch s. Weech 469, 481.
 Götz, W. 522, 555, 573.
 Gohrbandt 365.
 Gold, E. 308, 356.
 Goldflam 308, 356.
 Goldhammer, S. M. s. F. H. Bethell 267.
 Goldmann 61.
 Goldscheider 308.
 Goldstein s. Schwarz 227.
 Gollwitzer-Meier 463, 492.
 Goodrich, Ch. 308, 364.
 Gordon, Charles 522, 552.
 — Ellmers-Sevringhaus u. M. Stark 308.
 Gordonoff, T. u. T. Amakawa 617, 655.
 — u. Kitanura 654.
 Gorke u. Töppich 463, 511.
 Gorter, E. 522, 573.
 Goßmann 522.
 Gottlieb, P. 270, 293.
 Gottlieb 377.
 Gottschaldt, W. s. H. Fischer 616, 630.
 Gottsegen 197.
 Gougerot 242.
 Gounelle 197.
 — s. Merklen 198, 249.
 Gourmay, J. I. s. P. Lereboullet 157, 160.
 Govaerts 463, 472, 478, 499, 507, 508, 513.
 Grabar s. L. Blum 155, 196.
 Graefe 522.
 Graeka 522.
 Gräper 2, 28.
 Gräßheim s. Alwers 573.
 Grävingshoff 522, 555, 559, 569.
 — W. 2, 13, 25, 26, 27.
 Graf 377.
 Grafe, E. 154, 156, 178, 181, 516.
 Graham 522.
 Gralka-Reimold 175.
 — R. u. W. Reimold 156, 175.
 Gram, H. C. u. R. Nielsen 270, 275, 280.
 Grandsire s. Laudat 466, 495.
 Grazia, A. s. A. Gennaro 270, 286.
 Grebe 129.
 Greene s. Bannick 452.
 — Bollmann, Keith u. Wakefield 463, 492.
 — Earle I. u. J. Major Greene 308, 314, 329, 340, 347, 360, 364.
 — Major J. s. Earle Greene 308.
 — u. Power 463, 493.
 Greenish 522, 546.
 Greif 377, 390.
 — A. 522, 572.
 — s. Christen 374.
 — s. Schmetz 382, 425.
 Greil 567.
 Grenet 80, 82, 89, 94.
 — Isaac 79.
 — Levent 85.
 — H., R. Levent u. P. Isaac-Georges 57.
 Greppi, Luigi 522.
 Griffith 522, 524, 537.
 Grigoriew, R. 617, 652.
 Grill, C. 156, 192.
 Gringoire, J. D. s. M. Labbé 157, 164.
 Gris, E. 617.
 Groat, W. A., T. C. Wyatt, S. M. Zimmer u. R. E. Field 270, 274, 377.
 Groedel 4, 10, 19, 30.
 Groendijk, M. H. J. 522.
 Groenendijk, M. H. J. s. R. A. Tange 532.
 Groenouw 522, 557.
 Grönwall 463, 474.
 Gros 377, 450.
 — W. 308, 357.
 Grote, L. R. 156, 162, 165.
 Grotoski 368.
 Gruber 238, 523.
 — s. Molnar 467, 500.
 Grüneis s. Fleischhacker 376, 449.
 Grunke 377.
 Grzegorzewski 377.
 Gualdi 197, 237.
 Gubler 575, 578, 583.
 Guckes, E. 653, 674, 675, 676, 681, 682, 685.
 — s. W. Hollmann 685.
 Guddernatsch 561.
 Gülzow, Martin 308, 330, 340, 357.
 Günther 112.
 — s. Meyer-Bisch 467.
 Guèrin, M. s. Ch. Oberling 272, 286.
 Guerrini, G. 617, 651.
 Guersant 537.
 Güsse 377.
 Guggisberg 124.
 di Guglielmo 59.
 Guha 111.
 Guhr 308, 314.
 Guichené s. Codevelle 374, 460.
 Guillotel s. Pehu 528.
 Gurin s. Barchasch 373, 452.
 Gurlt 523, 525, 536.
 — u. Sängler 537.
 Gutmann u. Wolf 263.
 Gutzeit 324, 523, 554, 560.
 — K. u. G. W. Parade 308, 363.
 Gutzent u. Lubarsch 425.
 Gye, W. E. u. C. H. Andrews 270, 299.
 — W. E. s. J. C. G. Ledingham 271, 302.
 Gyllenswärd 523.
 György s. Stepps 102.
 Györgyi 114.
 Gyorgy, P. 523.
 Haager s. Büchner 658, 735.
 Haam u. Fine 197.
 Haas 264, 265, 464, 508.
 Haberer, H. v. 308, 598, 608.
 Haberland, W. s. H. Fischer 616.
 Haddow, A. 270, 286.
 Haebler s. Schade 468.
 Haendel, M. u. A. Munilla 308, 342.
 Haessner 523.
 Hafter s. Rohr 381, 407, 408.
 Hagedorn, A. L. u. A. C. Hagedorn 270, 295.
 — A. C. s. A. L. Hagedorn 270, 295.
 Hagenbach 523, 561, 562, 563.
 Hagert, W. s. H. Fischer 616.
 Haining 278.
 — Kimball-Janes 83.
 — R. B., T. S. Kimball u. O. W. Janes 57, 83, 270.
 Haken 197, 248.
 Halbach, H. s. H. Fischer 616.
 Halberstaedter u. Simons 377.
 Halbertsma, Tj. u. W. Mol 523.
 Hald s. Peters 468, 494.
 Hallé, J. u. P. Arondel 156, 161.
 Hallermann 377.
 Halpern u. Popper 357.

- Halpert 484.
 Hamann 254.
 — s. Becher 196.
 Hamburger, F. 156, 187, 464, 473, 477.
 Hamilton 523.
 — s. Blackfan 220.
 Hammarsten, O. 156, 176, 184, 185, 601.
 Hammerschlag 65, 523, 557.
 Hand 464, 511.
 Hanke 358.
 Hansen, Arild E. 523.
 Hansson, Hans Edv. 523.
 Hantschmann 464, 511.
 Haranghy, L. 270, 281.
 Harbers, H. R. 523, 545, 562, 573.
 Harbitz 523, 552.
 — Fr. 270, 278.
 Harde u. Philippe 130.
 Haring, Wilh. s. Hans Horsters 576, 607.
 Harmann 523, 543.
 Harnasch, Hans 523.
 Harnett, W. L. 523.
 Harpøth, Harald 523.
 Harris 86, 108.
 — W. s. N. Rosenthal 272, 275, 279, 280, 281, 290.
 Harrison s. Resnik Mason jr. 198.
 Hart 359, 523, 560, 561.
 Hartman, F. W. s. H. P. Doub 269, 291.
 Hartmann, Joh. 523, 543, 546, 548, 560, 561, 562, 566.
 Hartner s. Becher 196.
 Hartwich 197.
 — u. Bissinger 197.
 — u. Hessel 197.
 Hashimoto s. Osato 330.
 Haslewood, G. A. D. s. J. Cook 267.
 Hass 523, 546, 551, 561, 568.
 Hasselbach, Fr. 137, 138.
 Hastings, Sendroy, Salvesen u. v. Slyke 464, 492.
 Haszmann u. Verdino 523, 543, 546, 558, 559, 566, 569.
 Haubach 523, 552, 553.
 Haug, H. u. Wöhrmann 156, 161.
 Hausmann, W. 617, 650.
 Havlicek 257.
 Haward 523.
 Hawksley 90, 93, 94.
 — J. C. s. R. Gittins 57, 71, 77, 84, 89, 93, 94, 95, 270, 278.
 Haxthausen s. Blegvard 518.
 Hay 523, 555.
 Haycraft u. Scofield 575, 587.
 Hayem 609, 610.
 Head u. Johnson 575, 581.
 Hechst 197.
 Hecht 2, 13.
 Hecker 523.
 Heckmaier, I. s. H. Fischer 616.
 Heckmann, K. 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 17, 19, 20, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 50.
 Hedrich, W. 308, 343.
 Hegglin s. Rohr 381, 445, 446, 453, 454, 456.
 Heiberg, K. A. 156, 162, 164, 270, 276, 285.
 Heidenhain 464, 471.
 Heilbum 377, 419.
 Heilmeyer 575, 581.
 Heilner 251.
 Heim 464, 493.
 — P. u. K. John 156, 172.
 Heimann-Trosien 169.
 — — A. u. H. Hirsch-Kaufmann 156.
 Heimer, R. 523.
 Hein, B. J. 523.
 Heinecke s. Meyer 380.
 — u. Meyerstein 464, 492, 493.
 Heinild, S. u. E. Schiødt 270, 292.
 Heise, Agnete 524.
 Heliger 400.
 Heller 662, 670.
 — s. F. Schellong 658, 663.
 Hellman, T. 57, 77.
 Hellstroem 112.
 Hellström s. Euler 615, 622.
 Hellwig, Alexander s. Heinrich Klose 309.
 Helly 377, 427.
 Helms, Tage 524.
 Helpap 377, 406.
 Helwig 524.
 — s. Schutz 199.
 Hemmerling u. Schleussing 425.
 Henckel 537.
 Henderson, Y. 308, 316.
 — J. L. s. A. C. P. Campbell 268, 278.
 Hendschel, A. s. H. Fischer 616, 630, 640, 641, 642, 645.
 Hennessy 524, 552, 553.
 Hennig s. Ewald 57.
 Henning 377, 378, 395, 410, 413, 416, 418, 422, 425, 426, 427, 430, 431, 435, 436, 438, 439, 440, 444, 450, 452, 454, 459.
 — N. 270, 287.
 — u. Brugsch 418.
 — u. Keilhack 372, 378, 407, 418.
 — u. Korth 378, 386, 387, 388.
 — Norbert u. Heinz Keilhack 372.
 Hensch s. Kramár 379, 385.
 Henschen 576, 608.
 — u. Jezler 378.
 — C. 308, 367.
 Henstell s. Dameshek 375, 389.
 Hepp s. Schade 468, 480, 502.
 Herbert 105.
 Herbinet s. Broca 519.
 Herborg 197.
 Herbst s. Atzler 461, 482, 502.
 Herlitzka s. Cionini 196.
 Hermann, W. 524, 551, 556.
 — s. F. Schellong 658, 695.
 — s. Schwingel 663.
 Herold s. Pfaff 468, 483, 497.
 Herr, M. W. 524.
 Herring 213.
 Herrle, K. s. H. Fischer 616, 649.
 Herrlein s. A. Treibs 620, 624.
 Herrmann s. Becher 195, 228, 244, 250, 251, 253.
 Hertel 617, 651.
 Herter 239.
 Herz 430.
 Hess 197, 256.
 — s. H. Fischer 616, 624, 651.
 — A. F. u. Matzner 524.
 — u. Meyers 576, 581.
 Hessel 264.
 — s. Hartwich 197.
 Hetirel s. Lesné 526.
 Heuer, George J. 308, 327.
 Hewer, T. F. 270, 274.
 Hewett, C. J. s. J. W. Cook 267.
 Heyman s. Kessel 328, 329, 340, 366, 367.
 Hieger, J. s. J. W. Cook 267.
 Hiester 524.
 Higgins, G. s. Stasney 406.
 Hijmans van den Bergh 576, 590, 605.
 Hildebrandt 524, 552.
 Hildesheimer, H. E. 156, 163, 176.
 Hilger s. H. Fischer 616, 621.
 Hill 464.
 — R. u. D. Keilin 617.
 Hills, R. G. u. S. McLanahan 524.
 Hilmer, H. s. H. Fischer 616.
 Hintzes 611.
 Hippokrates 472.
 Hirsch, J. S. 524.
 — Kaufmann, H. 156, 157, 169, 181.
 — — H. s. K. Stolte 159.
 Hirschfeld 378, 398.
 Hirst, E. L., E. G. V. Percival u. F. Smith 104.
 Hittmair, A. 57, 65, 67, 79, 80, 82, 83, 84, 89, 92, 378.
 Hitzenger, K. 308, 319.

- Hoag, Lyne A., H. Rivkin u. C. F. Weigele 524.
 Hochsinger 524, 568.
 Hodgson u. Lewis 308, 343.
 Högler, F. s. W. Falta 616, 650.
 Höjer 107.
 Hoerner, G. s. R. Waitz 58, 384, 438.
 Hoeve, van der 524, 538.
 — van der u. A. de Kleyn 524, 531, 555, 556, 557, 563.
 Hof, Walter 524, 569.
 Hofbauer s. Holzknecht 3, 30.
 Hoff s. Schade 468.
 — F. 57, 64, 65, 82, 197, 476, 485, 497, 500, 511.
 — u. Leuwer 464, 495, 497, 512.
 Hoffa, Theodor 524.
 Hoffman, W. J. u. L. F. Craver 270, 279, 280, 290, 291, 292.
 Hoffmann, J. 524.
 — W. 524, 554.
 — u. Post 464, 495.
 Hofmann 551, 555.
 — H. J. s. H. Fischer 616.
 Hofmeister 157, 165, 173, 524.
 Hofstetter, M. 617, 650.
 Hogben u. Spann 368.
 Hohlfeld 524.
 Hohlweg 202.
 Hohman 213.
 Holcomb, D. Y. 524, 555.
 Holland s. Meyer 467, 486, 489.
 Holler 524, 543.
 Hollmann 673, 674, 678.
 — H. E. u. W. Hollmann 658, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 681, 684, 685, 740, 741.
 — W. u. Guckes 685.
 — W. s. H. E. Hollmann 658, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 681, 684, 685, 740, 741.
 Holm, Engelbreth 59.
 Holmes 364.
 — u. Broun 378, 392, 397, 398, 399, 400, 406.
 — B. E. s. A. Pirie 272, 300.
 Holst 363.
 — u. Frölich 106.
 — Klioner, Koppelman u. Spéransky 3, 10, 23, 39.
 Holzbach, E. 157, 164.
 Holzer s. Klein 464.
 Holzknecht u. Hofbauer 3, 30.
 Homans 464, 488.
 Hopkins 114.
 Hoppe-Seyley u. Thierfelder 524.
 — — G. 157, 165, 623.
 Hopper s. Darrow 462, 481, 490, 494.
 Hornbaker, J. H. s. E. M. Medlar 271, 274.
 Horsfall, R. E. 270, 275.
 Horsters, Hans 575, 576.
 — Hans u. Th. Brugsch 576.
 — Hans u. Wilh. Haring 576, 607.
 Horton u. Emmett 197.
 Horwitz, L. 157, 161.
 Hosiosky s. Loiseleur 198.
 Howell 524.
 Howell, B. Whitchurch u. W. L. Kinnear 524.
 Howland, J. s. F. Tisdall 532.
 Huchard 228.
 Hueck 576, 610, 611.
 Hueber, E. v. 65.
 Huebener u. Reiter 576.
 Hülse 464, 486, 487, 601.
 — W. 270, 287.
 — s. Becher 196.
 — u. Litzner 259.
 Hürter 236.
 Hughes, I. H. u. A. C. Latner 617, 652, 655.
 Huismans 91, 95.
 — L. s. C. Böhne 56.
 Huldshinsky s. Bamberg 517, 543, 552, 553, 561, 562, 569.
 Hultgren u. Landergren 176.
 Humbert, Albert 524.
 Hume 106.
 Hungerland, H. 157, 167.
 Hunnius, T. s. Densch 615, 638.
 Hunt, B. W. s. C. S. Darke 307, 369.
 — B. W. s. H. J. Starling 306, 307, 311, 369.
 Hunter 290, 554, 573.
 — D. 525.
 — F. T. 270.
 Hurst, E. W. s. R. E. Shope 272.
 Husler 525.
 Huxley 322.
 Hyman, H. Th. s. L. Kessel 309.
 Ibrahim 525, 545, 573.
 Ichimi 197.
 Inavashiro s. Nakazawa 467, 501.
 Ingham, S. D. u. Nielsen 308.
 Inglis, J. 525.
 Inman, O. L. s. P. Rothenmund 619, 625, 639, 640, 641, 653.
 — — u. C. F. Kettering 617.
 Introzzi 378.
 Irsigler 197.
 Isaac 154.
 — — Georges, P. 57.
 Isaacs 378.
 — R. 270, 276.
 — R. s. F. H. Bethell 267.
 — R. s. G. Daland 268, 283.
 — R. s. G. R. Minot 271, 279, 280, 281, 290, 291.
 Isch-Wall s. Emile-Weil 376, 389.
 Iseke, C. 308, 343, 344.
 Iselin 525.
 Israels 292.
 — u. Wilkinson 378.
 Israëls, M. C. G. 270, 287.
 Ivanow s. Klioner 3, 23, 32, 33.
 Iversen 464, 506.
 — s. Meulengracht 467, 511.
 — u. Makazawa 464, 507, 508.
 Ivy s. Barry 461, 490.
 Izzo, R. A. u. Q. Casanegra 157, 180.
 Jackson 439.
 — s. Darling 375, 438.
 Jacobi, J. u. F. Meythaler 157, 162.
 — M. s. H. Rascoff 153, 164.
 Jacobovici, J. u. G. Povovici 525.
 Jacobsen 109.
 Jacobson, Aage Th. B. u. M. Palsberg 525.
 Jacquinnelle 525.
 Jacquinette s. Saviard 536.
 Jägermann 539, 543, 546, 547, 551, 560, 561, 562, 565, 566, 569, 572, 573.
 — Max Meier 525.
 Jaffé 378.
 Jagić 437.
 — v. u. Fleischhacker 378.
 — v. u. Klima 57, 378, 410, 420, 426, 445.
 Jagie, N. v. u. K. Fellingner 309.
 Jahn 344.
 Jaksch, v. u. Rotky 525.
 Janes, O. W. s. R. B. Haining 57, 270.
 Janker 525.
 Jansen 464, 489, 491, 495, 509.
 — Murk 525, 567, 568.
 Jármai, K. 270, 286, 295, 301, 302.
 Javal s. Widal 469, 471, 489.
 Jaworsky 120, 126.
 — Almaden u. King 120, 126.
 Jeans, P. C. u. J. D. Boyd 157, 160.
 Jeckeln 525.

- Jeney 197.
 — v. 378.
 Jenke 605.
 Jervell 198.
 Jezler 141.
 — s. Henschen 378.
 — u. Niederberger 110.
 Joachimsthal 525.
 Jobling, J. W. s. E. E. Sproul 272, 303.
 Jochmann u. Schumm 378.
 Johannessen, Arne u. Eiken 525.
 Johansen 452.
 Johansson, Sven 525, 560.
 John, H. J. 157, 162, 164.
 — K. s. P. Heim 156, 172.
 Johnson s. Head 575, 581.
 Joll 364.
 Joltrain 57, 99.
 Jonas s. Landis 466, 482.
 Jones 378, 464, 510.
 — s. Drury 463, 482.
 — u. Eaton 464, 510.
 — — u. White 464, 510.
 Jores, A. u. W. Bruns 270, 277.
 Josefson 378, 460.
 Josey 88, 94.
 — A. J. s. Lawrence, J. S. 57, 67.
 Joslin, E. P. 154, 162.
 Jürgens 378, 452.
 — u. Kaether 464.
 Julliard 57, 82, 88, 98.
 Jung 115, 116, 117, 119.
 — s. Roth 382, 422.
 Jungmann 259.
 Zusatz 135.

 Kaether 378, 425, 464.
 Kämmerer, H. 585, 617.
 Kahle, H. 525, 560, 561, 562.
 Kahler 277.
 — s. Dunker 520.
 Kahn, M. C. s. J. Furth 269, 299.
 Kahr, K. s. H. Fischer 616.
 Kallius s. Merkel 555.
 Kamberg, D. J. u. Siegenbeck van Heukolom 525.
 Kandel, E. V. 270, 275.
 Kantrow, A. H. s. D. J. Boyd 155, 164.
 Kanzer s. Friedmann 308, 318, 330.
 Kaplan, Le Melletier u. Droguet 525.
 Kappis 257, 309, 318, 327.
 Kapsammer, Georg 547.
 Karavanoff 378, 386.
 Kardamatis 525, 543, 561.
 Karp s. Zadek 384.
 Kasarinoff 270, 287.
 Kassirsky 378, 386, 459.

 Kato s. Barcroft 461, 476.
 Katsch, G. 157, 161, 198.
 Katzenstein 378.
 Kaufmann 525, 537, 564.
 — E. 525.
 Kaunitz 464.
 — Kaunitz s. Eppinger 463, 477, 482, 483, 498.
 — u. Schober 464, 497.
 Kautsky, H. 617, 637, 650.
 Kawase s. Osamu 619.
 Kayikawa 464, 499.
 Kaznelson 448.
 — s. Weiner 384, 386, 392, 397, 398, 399, 400, 406, 410, 420, 421, 433, 445, 447.
 — Reimann u. Weiner 379.
 Keene 561.
 Keilhack 379, 388, 434, 452.
 — Heinz s. Norbert Henning 372, 378, 407, 418.
 Keilin, D. s. R. Hill 617.
 Keith s. Baunick 259.
 — s. Greene 463, 492.
 Kellips, G. M., J. M. de Young 525.
 Keller 464, 496, 497, 498.
 — s. Tiedemann 243, 252.
 — A. s. A. Czerny 156, 520.
 Kellermann 464, 511.
 — H. s. H. Fischer 616.
 Kendall 309, 361, 367.
 Kenesi, André-Jules 525.
 Kennaway, E. L. s. J. W. Cook 267.
 Kepler u. W. M. Botthby 309, 343, 347, 352, 353, 366.
 Kerkhof s. Fahr 463, 481.
 Kerpel-Fronius s. Csapo 196.
 — — u. Leövey 198.
 — — s. Leövey 198.
 Kersten, G. 157, 163.
 Kessel, L. u. H. Th. Hyman 309, 328, 329, 340, 366, 367.
 Kessler s. Runge 468.
 Kettering, C. F. s. O. L. Inman 617.
 Kettner 198.
 Key, J. Albert 525.
 — u. Elphick 108.
 Keys, A. s. J. Th. Brugsch 615.
 — A. u. J. Th. Brugsch 617, 635.
 Kiel 464, 498.
 Kienböck 525, 543, 546, 550, 562, 566, 569.
 — u. Willner 525.
 Kimball, T. S. s. R. B. Haining 57, 270.
 Kimura u. Suzuki 57.
 King 109, 120, 126.
 — Fr. H. s. S. J. Cohen 307, 357.

 King, Frederick H. s. Arthur R. Sohval 317.
 Kinnear, W. L. s. Howell 524.
 Kirch, E. 3, 10.
 Kirchmann, Lise-Lotte 101.
 Kirk s. Barker 461, 481, 490.
 Kirketerp 198.
 Kirstahler, A. 618, 633.
 Kissel s. Lamy 379, 409, 457.
 — s. Perrin 381, 457.
 Kitahara, Y. 618, 650.
 Kitamura s. Gordonoff 654.
 Kitehevatz, Milan 618, 651.
 Kiyono 61.
 Klafien, E. 525.
 Klebs 525, 538.
 — G. s. H. Fischer 616, 630.
 — G. s. a. A. Stern 620.
 Klee s. K. Reitlinger 619, 654.
 Kleeberg u. Schlapp 198.
 Klein 358, 464, 500, 525.
 — Fr. 309.
 — Paul E. 686.
 — u. Holzer 464.
 — u. Nonnenbruch 198.
 Kleinberg, Samuel 526.
 Kleinschmidt 526, 573.
 — H. 157, 187.
 Kleist 239, 240.
 Klercker, af. 526.
 Kleyn, A. de s. van der Hoeve 524, 531, 555, 556, 557, 563.
 Klien, H. 309, 314, 317, 318, 327, 340, 356.
 Klingmüller 464, 508.
 Klink, H. 658, 729.
 Klinke, K. 157, 190, 526.
 Klima 379, 389, 390, 391, 392, 397, 398, 399, 400, 401, 403, 405, 407, 409, 410, 411, 413, 416, 417, 422, 424, 427, 428, 431, 434, 435, 436, 437, 438, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 451, 452, 453, 454.
 — R. s. H. Fleischhacker 269, 277, 376, 413, 434.
 — s. v. Jagić 57, 378, 410, 420, 426, 445.
 — u. Rosegger 379, 386, 389.
 — u. Seyfried 379, 426, 431, 433, 442, 446, 457.
 Klioner s. Holst 3, 10, 23, 39.
 — u. Ivanow 3, 23, 32, 33.
 Kliwanskaja-Kroll 358.
 Klodt u. Dienst 464.
 Klose 358, 538, 560, 561.
 — E. 526.
 — Heinrich u. Alexander Hellwig 309.
 Klotz, M. 157, 181, 539.
 Klumpp 79.
 — Evans 79, 81, 82, 85, 86, 89, 91, 94, 95, 97, 98.

- Klumpp, T. G. u. T. S. Evans 57, 73, 76, 77, 79.
 Knaack u. Neumann 464.
 Knaggs 526.
 Kniebe 561.
 Knoll 59, 379, 418.
 Knorr 379.
 — H. V. s. V. M. Albers 614, 618, 639.
 Knuth 295, 296, 270.
 Koang, N. K. s. B. Weill-Hallé 533.
 Koch 537.
 — Eleonore 526.
 — Josef 526.
 — s. Becker 249.
 — -Momm, E. 658, 673, 729.
 Kocher, Theodor 323.
 Kóchinki 464, 478, 481.
 Kögl, E. 618.
 Köhne, E. 618.
 Königsdörffer, H. s. M. Borst 614.
 Koenigsfeld, H. 618, 655.
 Königsfest 526, 538, 546, 551, 554, 555, 557, 559, 563, 568, 569, 570.
 Körner 526, 557.
 Kogan s. Laudan 466.
 Kolman 465, 490, 501.
 Koleczek, A. 157, 162.
 Kollath 130.
 Koller s. Rohr 381.
 Kompanejetz, S. 526, 557.
 Kondi s. Fairley 376, 419.
 Kopits, Imre 526.
 Koppelman s. Holst 3, 10, 23, 39.
 Koranyi, v. 465, 471, 487.
 Korbsch 149.
 Korovnikof s. Krjukof 379.
 Korteweg, R. 270, 276, 526.
 Korth s. Henning 378, 386, 387, 388.
 Korth u. Proger 658, 717, 730.
 — Lüdecke u. Marx 198.
 Kortschagin, M. W. 618, 648.
 Kotlarenko s. Tuschinsky 384, 409, 422.
 Kracke u. Garver 379, 429.
 Krahn 57, 97.
 Krainick, G. H. s. H. Lieb 526.
 Kramár u. Hensch 379, 385.
 Kramer, Siegfried 516.
 — B. s. F. Tisdall 532.
 — H. s. M. Bürger 155.
 Krane 526.
 Kraus 319.
 — E. J. 526, 562, 564.
 Krause s. W. Cramer 307, 341.
 — F. s. F. E. Schmengler 272.
 Krauss s. H. Fischer 616.
 Kratzeisen, E. 526, 552, 553.
 Krebs, C., H. C. Rask-Nielsen u. Aa. Wagner 271, 286.
 Kreitmair 128, 129.
 Kretschmar 367.
 Kretz 576, 596.
 Kreuzwendedich von dem Borne, G. A. 309, 361.
 Krewinkel 526.
 Krjukof u. Korovnikof 379.
 Krjukow 66.
 Krogh 465, 476, 477, 479, 501, 506.
 — s. Beecher 461, 480, 502, 507.
 — u. Nakazawa 465, 472, 478.
 — Landis u. Turner 465, 482, 502.
 Kropp 526.
 Krotoski 309, 320, 339, 340.
 Krüger, Edgar 56.
 Kudisch, B. M. 3, 34, 35, 37, 38.
 Kudlich s. Nonnenbruch 467, 510.
 Krumbhaar, E. B. 271, 275, 276, 277, 280.
 — u. Custer 379.
 — s. Custer 375, 449.
 — s. Fitz-Hugh 376, 436.
 Krummel u. Stodtmeister 379, 425.
 Kühnau 102, 106, 128.
 Külz, E. 154, 162.
 Kümmel, R. 526.
 Kuen, F. M. u. K. Püringer 618, 650.
 Kürten 260, 465.
 Kürsteiner, P. s. J. Abelin 305.
 Küster, W. 576, 586, 600, 601.
 Küttner, H. 526.
 Kugelmaier, L. M. 271, 287.
 Kugelmann 309, 321.
 Kuhn s. Schutz 199.
 — R. u. Lederer 618.
 Kundrat u. Paltauf 538.
 Kunstmann 465, 489.
 Kunzowa s. Stefl 199, 252.
 Kurzweil, R. s. A. Oszacki 272, 284.
 Kusnezoff 526, 560, 567.
 Kydd s. Peters 468, 511.
 Kylin 465, 478, 479, 481, 482, 490, 493, 496, 501, 505, 507, 508, 509, 511.
 — u. v. Pein 465, 478.
 Labbé 81.
 — -Boulin 85.
 — — -Balmus 99.
 — M. u. J. D. Gringoire 157, 164.
 — R. Boulin u. G. Balmus 57, 99.
 Ladd, W. S. 157, 164, 171.
 Lahey 309, 314, 320, 322, 324, 329.
 Lahey, Frank H. 310, 363, 364, 368.
 Laidlaw, P. P. 267, 302.
 Lambert 198.
 Lambin 431.
 — P. u. M. J. Gerard 271, 290.
 Lampe u. Liesegang 358.
 — s. Seyderhelm 468, 504.
 Lamprecht, R. s. H. Fischer 616, 626.
 Lamy s. Debré 375, 459, 460.
 — Kissel u. Pierquin 379, 409, 457.
 Lanceraux 238.
 Lancet 72.
 Landabure 157, 162.
 Landau 61.
 — u. Bauer 379, 444.
 Landerer 465, 486.
 Landergren 176.
 Landis 465, 466, 476, 479, 480, 481, 482, 483, 502, 506, 507.
 — u. Leopold 466, 482, 506, 508, 510.
 — s. Krogh 465, 482.
 — Jonas, Angevine u. Erb 466, 482.
 — u. Mitarb. 507.
 Landois 200.
 Landsberg u. Syenkier 198.
 Landsiedl 198, 240.
 Lange, Ludw. 526, 543.
 Langerhans 158.
 Langle s. Lesné 526, 543, 568.
 Langwead, F. 526.
 Laqueur 356.
 La Roche 117.
 Laroche, M. s. P. Nobécourt 158, 161.
 Larsson 213.
 — K. E. 618, 655.
 Lasserle s. Roher 530.
 Latner, A. C. s. I. H. Hughes 617, 652, 655.
 Laubry, Ch. u. G. Marchal 271, 286.
 Laudan u. Kogan 466.
 Laudat s. Duvoir 375, 450.
 — u. Grandsire 466, 495.
 Lauersen 145.
 Laurentius 379.
 Lauterbach, W. 309, 332, 359.
 Lautsch, W. 626.
 — W. s. H. Fischer 616, 626.
 Lavergne s. Carnot 374.
 Lawrence 70, 79, 80, 82, 85, 88, 94, 97, 98, 99.
 — J. S. s. D. J. Stephens 273, 293.
 — J. S., A. I. Josey u. Marion W. Young 57, 67, 94.
 Lawson, Robert S. 526.
 Lax 202.
 Layani s. Duvoir 375, 450.
 Leavell, B. S. 270, 271, 275, 279, 280, 281, 290, 291.

- Lebert, M. s. H. Chabanier 155, 164.
 Lebinski, v. 157.
 Leblong, M. s. P. Lereboullet 157, 161.
 Ledebt s. Mestrezat 467, 492.
 Lederer s. R. Kuhn 618.
 Ledingham, J. C. G. u. W. E. Gye 271, 302.
 Lee s. Peters 496.
 Legry 544.
 Lehmann u. Meesmann 466, 493.
 Lehnardt 573.
 Lehndorff 379, 422.
 Lehnerdt 526.
 Leicher 526, 557.
 Leiter 466, 481, 490.
 Leitner, J. 271, 287.
 Lelaney 274.
 Lell, H. 57, 76.
 Lemaire, H. 526.
 Lemberg, R. 618, 649.
 Le Melletier s. Kaplan 525.
 Lemoine, J. s. G. Marchal 57.
 Lemser, H. 157, 163.
 Lengsfeld, W. 3, 51.
 Lennan 526.
 Lenstrup, E. 157, 189.
 Leövey u. Kerpel-Fronius 198.
 — s. Kerpel-Fronius 198.
 Leonard, M. E. s. C. H. Falconer 269, 276.
 Leopold s. Landis 466, 482, 506, 508, 510.
 Lepore 466, 481.
 Lereboullet, P. 526.
 — P. u. J. I. Gourmay 157, 160.
 — P. u. M. Leblong 157, 161.
 Lerman, J. 309, 326.
 Lesné u. Langle 526, 543, 568.
 — — Hetirel u. Dreyfus-Sée 526.
 Letterer 57, 96, 97.
 Leuwer s. F. Hoff 464, 495, 497, 512.
 Levander 526.
 Levent, R. s. H. Grenet 57.
 Levine, M. u. C. J. Baumann 271, 303.
 — V. 57, 79, 80, 85, 86, 94, 95, 97.
 Levy 109, 545, 570.
 Lewis, I. H. 466, 477.
 — Th. 466, 476, 658, 661, 710.
 — s. Hodgson 308, 343.
 — E. u. H. Eisenberg 157, 163.
 — G. s. H. Bowcock 519.
 Lewy, J. 526.
 Lexer 540.
 Libowitzky s. H. Fischer 616.
 Lichtenstein, A. 157, 192.
 — s. Zadek 384, 450, 451.
 Lichtwitz 198, 216, 236, 258, 466, 482.
 — Liesegang u. Spiro 467.
 Lieb, H. u. G. H. Krainick 526.
 — u. Zacherl 309, 354.
 Liebig 176, 342.
 Liebermann s. W. Welz 533.
 Liebermeister 576, 578.
 — u. Minkowski 576.
 Lierle, D. M. u. I. I. Potter 157, 161.
 Liesegang s. Lampe 358.
 — s. Lichtwitz 467.
 Linck 526.
 Lindemann 526, 547, 552, 555.
 Linden, Gräfin von 618, 641, 649.
 Lindenbaum 379, 409.
 Linder, Lundsgaard u. v. Slyke 466, 494, 508.
 — — — u. Stillman 466, 504.
 Lindner, G. 157, 189.
 — u. Mitarb. 509.
 Ling s. Weech 469, 490, 494, 510.
 Linneweh 346, 353.
 — Fr. u. W. Linneweh 309, 346, 353.
 — W. s. Fr. Linneweh 309, 346, 353.
 Linton, C. S. s. W. J. Siebert 311.
 Lipschütz, A. 526, 551, 562.
 Lipp, J. 618.
 Little, C. C. s. J. J. Bittner 268, 295.
 Litzner s. Hülse 259.
 Liu, Chu, Wang u. Chung 466, 509.
 Livades, K. s. P. Müller 310, 329, 364.
 Livon 213.
 Lobenhoffer 526.
 Lobstein 527, 536, 564.
 Loeb u. Mitarb. 509.
 — s. Atchley 461.
 — s. Wahlberg 368.
 — Atchley u. Palmer 466, 492.
 — — Richards, Benedict u. Driscoll 466, 490.
 Loebisch, W. F. u. M. Fischler 618, 639.
 Loeffler 527.
 Loele 576, 601.
 Löhlein 527, 555.
 Löhr 363, 466.
 Loeper u. Signer 466.
 Loeser, A. 309.
 Löwinger 379, 420, 452.
 Löwy, E. 527.
 — s. Schur 382.
 Lohuizen, C. H. J. 527.
 Loiseleur u. Hosiosky 198.
 Lolli, Leonida 527.
 Lommel, F. 527.
 Lond s. Bennett 461, 510.
 — s. Poynton 468, 510.
 Looft 527.
 Look 78.
 Looser 527, 537, 538, 552, 553, 567, 569, 573.
 Lorenz 76.
 Lorenzini 618.
 Lossen 379.
 Lotka s. Dublin 279.
 Lovest 527.
 Lowett 436.
 Lubarsch 561.
 — s. Gutzent 425.
 Lubimenko 618, 638.
 — s. N. A. Monteverde 618, 638.
 Lucké, B. 271, 299.
 Luckner 466, 481, 490, 501.
 — u. Scriba 466.
 Luczynski, Z. s. A. W. Ehner 307.
 Ludwig 7.
 Lüdecke s. Korth 198.
 Lüttschwager 271, 301.
 Lumière, F. s. H. Chabanier 155, 164.
 — s. Widal 470, 491.
 Lund, L. 271, 295.
 Lundberg, E. 157, 192.
 Lundsgaard s. Linder 466, 494, 504, 508.
 Lundt 363.
 Lupasco s. Gingold 377.
 Lux, Susanne 391.
 Lyall s. Fullerton 197.
 Lyght, C. E. s. Edwin E. Os-good 58, 69.
 Lynch 295.
 Lyon u. Dunlop 466, 508, 509.
 Maase u. Zondek 509.
 Maathuis s. Verspijck 200.
 MacCarty, M. D. s. W. Carpenter 268, 285.
 Macciotta, G. 527.
 MacDowell u. Mitarbeiter 276.
 — E. C. 271, 294, 295, 297.
 — E. C. s. M. N. Richter 272, 276, 297.
 — E. C., J. S. Potter u. M. J. Taylor 271.
 — — u. J. Victor 271, 298.
 — E. C., M. J. Taylor u. J. S. Potter 271, 292.
 Mach s. Mach 198.
 — — u. Scielounoff 198.
 Machold 198.
 Machwitz u. Rosenberg 216, 219.
 MacKay, Eaton u. Lockard MacKay 198.
 — Lockard s. Eaton MacKey 198.
 Mackenzie 313.
 MacLean 466, 477, 504, 513.

- Maddock, Warter G. 310, 321, 360, 361.
 — Walter G., Svend Peder-
 sen u. Frederik A. Coller
 309, 322, 362.
 Magath s. Mann 576, 584.
 Magnus-Levy s. Freund 376.
 — A. 271, 277, 379, 452,
 466, 491.
 Mahoudeau 84, 85, 86, 99.
 — s. G. Marchal 57.
 — -Campoyer s. G. Marchal 57.
 Maier 527, 551.
 — Rud. 527.
 Maingot, G., L. Girard u.
 Bousser 271, 286.
 Major, R. H. 309, 321, 322,
 328.
 Malamos, Basilios s. Schulten
 382.
 Mallardi, Mario 527, 560.
 Mallarmé s. Carnot 374.
 — s. Debré 375, 459, 460.
 Mallet, L. s. G. Marchal 271,
 292.
 Mallon, M. G. s. C. R. Darby
 615, 655.
 Malyoth 122.
 Man u. Peters 466.
 Mann 658, 661, 662.
 — u. Magath 576, 584.
 Maranon, G. D. Cottago u.
 A. Cruz 309.
 Marchal 80, 82, 99, 286.
 — -Bargeton 84, 85, 86, 99.
 — -Lemoine 80, 84, 89.
 — — Block-Michel 95.
 — -Soulié 85, 86.
 — G., Bargeton u. Mahoude-
 au 57.
 — G. s. Ch. Laubry 271.
 — G., J. Lemoinde u. R.
 Bloch-Michel 57, 95.
 — G. u. L. Mallet 271, 292.
 — G., Soulié u. Mahoudeau-
 Campoyer 57.
 Marchand 538.
 Marchlewski, L. 618, 639.
 — L. s. Nencki 618, 623.
 — L. u. W. Urbanczyk 618,
 641.
 Marcolongo 198.
 Margolin 401.
 Marie, R. s. Th. Alajouanina
 305.
 Marine 361.
 — D. E. Baumann u. B. Web-
 ster 309.
 Marinescou 126.
 Marino 198.
 Markham 359.
 Markoff, N. 271, 277, 379, 380,
 392, 401, 404, 410, 420,
 421, 422, 424, 426, 435,
 446, 447, 448, 450, 451,
 452, 454, 457.
 Marlow, A. s. A. Weinstein
 312, 361.
 Marques, J. F. 271, 289.
 Martin 120, 139.
 Martineau, J. s. Weissenbach,
 R. J. 58.
 Martius 527.
 — Ludw. 527.
 Marx 466, 476, 500.
 — s. Korth 198.
 Mason, Morton u. Ray Evers
 251.
 — u. Ray Evers 198.
 — Resnik jr., Minot, Rainez,
 Pilcher u. Harrison 198.
 — V. R., C. Cornville u.
 E. Ziskind 618, 651.
 Massione 198.
 Mathiesen u. Aschehoug 116.
 Matko 261.
 Matsuoka 527, 546.
 Matthes, G. 527.
 Matti 527, 561.
 Matzner 135.
 — s. A. F. Hess 524.
 Mauriac 466, 472, 499, 507,
 510, 511, 513.
 Mawson, C. A., s. E. M. Frän-
 kel 269, 303.
 Mawas, J. s. Valery-Radot
 533.
 Mayer, Hans 539.
 Mayerhofer 527.
 Mayers 466, 508.
 Mayneord, W. V. s. J. W.
 Cook 267.
 Mayrs 508.
 McCollum u. Nina Simmonds
 102.
 McConkey u. Smith 134.
 McEwan, Peter 309, 313.
 McIntosh, J. 271, 286.
 McLanahan, S. s. R. G. Hills
 524.
 McLord s. C. J. Tripoli 312.
 McNary, R. R. s. P. Rothe-
 mund 619, 625, 640, 641,
 653.
 McNealy, R. W. s. W. O.
 Thompson 312.
 McNee 576, 603.
 Mebes 527, 536, 537.
 Mebius 467, 501.
 Meckel 527.
 Medlar, E. M., J. H. Horn-
 baker u. W. H. Ordway
 271, 274.
 Medvei u. Björk 380.
 Meesmann s. Lehmann 466,
 493.
 Meier, E. s. W. Siedel 620.
 Meiling 116, 117.
 Meinert 176.
 Meissner, R. 527, 560, 561,
 562, 566.
 Melchior 181.
 Meller, Oscar u. H. Elias 527.
 Mellinghoff, K. 157, 180, 198.
 Menckoff 527, 555.
 Mende 467, 482.
 Mendel 467.
 — s. Arnold 493.
 — s. Frisch 463, 481, 490.
 Menschel s. Schade 468, 484,
 485, 486, 487, 511.
 Mensi, E. 527.
 Menzel-Schilling, W. 3, 43.
 Mercer, S. T. 57, 72, 75, 76,
 77, 79, 80, 81, 84, 85, 91.
 Merkel 560.
 — u. Kallius 555.
 Merklen 80.
 — u. Gounelle 198, 249.
 — -Wolf 80, 82, 86, 90, 95,
 97.
 — P. u. M. Wolf 58, 80, 82,
 86, 90, 95, 97.
 Merve 380, 387, 397, 419, 426.
 Mestrezat u. Ledebt 467, 492.
 Mesz s. Prussac 571.
 — n. Prussak 527.
 Meszöly, Pál 527.
 Mettier u. Purviance 380.
 Meulengracht 418, 576.
 — Iversen u. Nakazawa 467,
 511.
 Meyer 198, 557.
 — -Bisch 467, 493.
 — — u. Günther 467, 493.
 — s. Bodansky 306.
 — u. Heinecke 380.
 — u. Holland 467, 486, 489.
 — s. Middleton 380.
 — A. s. A. Westphal 312, 357.
 — Adolph 528.
 — Hans 528.
 — K. A. s. W. O. Thompson
 312.
 — L. F. 467, 489.
 — P. 467, 478, 493, 501, 505,
 507, 508, 509, 511.
 Meyerhofer 551.
 Meyers s. Hess 576, 581.
 — B. 528.
 Meyerstein s. Heinecke 464,
 492, 493.
 — R. 309, 356.
 Meyler 198.
 — L. 309, 338.
 Meythaler s. Jacobi 162.
 — F. 157.
 Micheel 104.
 Michel 528, 543, 552.
 Middleton u. Meyer 380, 436.
 — -Meyer 436.
 — W. S. 271, 280.
 Mieg, W. s. R. Willstätter 620.
 Miescher 171.
 Mikulowski, Wladimir 528.
 Milhorat, A. 309, 344.
 Miller s. Rhoads 381, 391.

- Miller s. Youmans 470, 482.
 Minkowski 576, 578.
 — -Chauffard 609.
 — s. Liebermeister 576.
 — u. Naunyn 576.
 Minot s. Resnik Mason jr. 198.
 — G. H. s. A. J. jr. Patek 619.
 — G. R., T. E. Buckmann u.
 R. Isaacs 271, 279, 280,
 281, 290, 291.
 — G. R. u. R. Isaacs 271, 279,
 281, 290, 291.
 Mirimanoff, A. 618, 639.
 Mirisch, F. s. Werner Schultz
 58, 87.
 Mitchell, L. A. 271, 278.
 Mittenzwei, H. s. H. Fischer
 616.
 Miura, S. 528.
 Miyadera, K. 618, 654.
 Miyake 576, 581.
 Mochizueki s. Schade 468.
 Modern, F. S. 309, 329, 364.
 Möllendorf, v. 63, 75.
 Mohos s. Friesz 357.
 Mohr, Th. s. G. Gentzen 308.
 — W. 271, 293.
 Mol, W. s. Tj. Halbertsma 523.
 Moldenhauer, O. s. H. Fischer
 617.
 Moleschott 176.
 Molitor u. Pick 489.
 Moll 108.
 Moller 198.
 Moller, Eggert 528.
 Mollier 467, 476.
 Molnar u. Gruber 467, 500.
 Monakow 198, 213.
 Montarce 528.
 Monteverde, N. A. u. Lubi-
 menko 618, 638.
 Monteverdi, N. A. 618, 637.
 Montgomery u. Watkins 74,
 75, 81.
 — -Watkins 81.
 Montoro, E. 157, 162.
 Moor, de 309.
 Moore s. Dunlap 521.
 — u. v. Slyke 467, 494, 508.
 Morawitz 145, 147, 150, 309.
 — u. Denecke 467, 482.
 — s. P. Th. Müller 452.
 — u. Schloss 198.
 Moritz 34.
 Morreau 528, 568.
 Morris u. Falconer 380, 385.
 Morrison, L. B. u. I. K. Bogan
 157, 164.
 Morton s. Mason 251.
 Moscowitz 467, 510.
 Moškevič, E. 528.
 Mouriquand 192.
 — u. Bernheim 528.
 — G., M. Bernheim u. P. Se-
 dallian 528.
 — G. u. G. Charleux 157.
- Moyer s. Conant 615, 630.
 Mozer 249.
 Müller 32, 162, 168.
 — A. s. H. Fischer 617.
 — Erich 157, 178, 192.
 — Ernst 157, 158, 192.
 — F. 309.
 — Friedrich v. 158, 192, 239,
 310, 314, 318, 326, 339,
 340, 355, 360, 576.
 — Heinrich 528.
 — O. 467, 477.
 — P. 364.
 — P. u. K. Livades 310, 329,
 364.
 — P. Th., Morawitz u. Rehn
 452.
 — S. 528.
 Mulock-Houwer 555.
 Munilla, A. s. M. Haendel 308,
 342.
 Muntwyler, Way, Binns u.
 Myers 467, 508.
 Murphy, J. B. 271, 302, 418.
 Murray u. Swann 287.
 — E. P. D., R. A. Webb u.
 M. B. R. Swann 271.
 Muscovitz s. Osgood 380.
 Musterle, H. s. P. Frick 156.
 Myers s. Muntwyler 467, 508.
 Myerson 198.
- Naegeli 380, 395, 396, 400,
 405, 411, 413, 417, 418,
 421, 429, 430, 431, 434,
 436, 448, 453, 456, 576.
 — O. 58, 61, 62, 63, 64, 66,
 76, 267, 274, 277.
 Nager 528.
 Naito, Saburo 528.
 Nakazawa s. Iversen 464, 507,
 508.
 — s. Krogh 465, 472, 478.
 — s. Meulengracht 467, 511.
 — Seki u. Inavashiro 467,
 501.
 Narbeshuber 310, 320, 321,
 328.
 Nasilowski 528.
 Natan, Mesz s. Leo Prussac 529.
 Nauck s. Sonnenschein 199.
 Naumowa, N. s. O. Steppun
 311, 342.
 Nauta, J. H. s. J. F. Touw
 273.
 Naunyn 154, 162, 576, 583,
 584.
 — s. Minkowski 576.
 Nauta, J. H. s. J. F. Touw
 273.
 Navarro 528.
 Neck, van 528.
 Needham, J. 272, 304.
 Negri 380.
 Nell, W. 310, 324.
- Nelson, W. E. u. D. Ward 158,
 192.
 Nencki u. L. Marchlewski 618,
 623.
 — u. Zaleski 618, 623.
 Nerking 561.
 Neter, E. 528.
 Neukirch 484.
 Neumann 380, 385.
 — Hermine 121.
 — s. Knaack 464.
 Neuweiler 122, 124, 126, 127.
 — u. Schlemmer 121.
 Neuwirt 257.
 Nevin 310.
 Nicolaysen, J. 310.
 Nicolsen 314.
 Niederberger 102, 110, 123,
 137, 141, 144, 152.
 Nielsen, J. 272, 279, 286, 380,
 450.
 — R. s. H. C. Gram 270, 275,
 280.
 — s. S. D. Ingham 308.
 Niemann s. Hans Fischer 575.
 Nienwenhuis, G. s. J. F. Touw
 273.
 Niklas 528, 560, 566, 569.
 Nikolaysen, N. Aars 528.
 Nishida u. Watanabe 356.
 Noack, K. 618, 619, 637, 638.
 Nobécourt 192.
 — P., P. Ducas u. M. Laroche
 158, 161.
 — P., P. Ducas u. Schein-
 mann 158, 180.
 Nolte, F. 3, 33.
 Nonnenbruch 199, 253, 467,
 489, 500, 508.
 — s. Klein 198.
 — u. Kudlich 467, 510.
 Noorden, C. v. 158, 161, 162,
 173, 175.
 — C. v. u. Isaac 154.
 Nordenson 380, 386, 389, 390,
 392, 395, 396, 397, 398,
 399, 400, 402, 407, 408,
 411, 412, 413, 421, 422,
 423, 426, 427, 433, 436,
 438, 441, 445, 458.
 — s. Ahlberg 373.
 — N. G. 272, 277.
 Nordmann 561.
 Northmann 310, 314.
 Nothnagel 215.
 Novack 562.
 Nüssler, L. s. H. Fischer 616,
 630.
 Nyiri 430.
- Oast, S. P. 528.
 Oberling, Ch. 272, 274, 276,
 278.
 — Ch. u. M. Guèrin 272, 286.
 Obiditsch, Rolff A. 310, 357.

- Oddo, B. u. G. Polloci 619, 638.
 Odinet s. Apert 517.
 Oehlecker 199, 258.
 Oehme, C. 310, 345, 467, 485.
 — s. Fischer 308.
 — u. Fischer 341, 345.
 Oestreich, C. 272, 287.
 Ohl, E. 158, 164, 178.
 Ohno 576.
 Olliver 118.
 Olmer, J. u. J. Boudouresques 272, 289, 290.
 Oof s. Pittaluga 381, 452.
 Oppenheim 310, 318, 327, 340, 355, 368.
 Oppenheimer 114, 115.
 — u. Fishberg 216.
 Oppikofer 438.
 Orbach 467, 499, 513.
 Ordway, W. H. s. E. M. Medlar 271, 274.
 Ornstein s. W. S. Schulze 531.
 Orr, J. W. 58, 81, 82, 85, 89, 92, 98.
 Ortega, Raoul s. José Symon 532.
 Orth 603.
 — H. s. H. Fischer 617.
 Ortner 467, 512.
 Osamu, Kawase u. Xatayasu Tokumitsu 619.
 Osato, Hashimoto u. Takigawa 380.
 Osgood, Edwin E. 58, 79, 81, 82, 84, 85, 86, 89, 91, 92, 94, 95, 98, 99, 272, 275, 277, 280, 380.
 — Edwin E. u. C. E. Lyght 58, 69, 85.
 — u. Muscovitz 380.
 — s. Young 384, 386, 387, 388, 397, 398, 399, 400, 407, 426, 459.
 Osman 258, 259.
 — u. Close 199.
 Osmann 219.
 Osterberg, O. s. Charles Sheard 620.
 Ostheimer 528, 554.
 Osthof 226.
 Ostwald, Wilhelm 576.
 Oszacki, A. u. R. Kurzweil 272, 284.
 Ott 380, 459.
 Ottendorf 528.
 Ottley 528.
 Ozorio de Almeida 199, 254.
- Paal** 528.
 — s. Wiechmann 533, 543, 545, 562, 567.
 Padovani s. Duvoir 375, 450.
 Pässler 380, 387.
 Pal 210, 226.
- Palladin, A. 310, 344.
 Palmer 310, 352, 366.
 — s. Loeb 466, 492.
 — W., W. Carson, D. u. L. Sloam 310, 347.
 Palsberg, M. s. Aage Th. B. Jacobson 525.
 Paltauf 360, 528.
 — s. Kundrat 538.
 Panoff 380, 422.
 Paolazzi u. Spadaccini 380, 397.
 Pappenheim 64, 66, 74, 75, 380.
 Parade 324.
 — G. W. s. K. Gutzeit 308, 363.
 — W. s. E. Schädlich 158, 191.
 Parhon, M. 310, 341, 342.
 Parisot 584.
 Parker s. Darling 375, 438.
 — Weber s. Stewart 383.
 Paroulek 431.
 Parsons 292.
 — C. G. 272.
 — L. D. 272, 300.
 — L. G. 619.
 — L. s. Foord, A. G. 57, 70.
 Pasteur s. Valery-Radot 533, 558.
 Patek, A. J. jr. 619, 653.
 — A. J. u. W. B. Castle 272, 277.
 — A. J. jr. u. G. H. Minot 619.
 Patrik, A. 158, 161.
 Patrzek, Fedor 310.
 Patterson 199.
 Pauli 528.
 Pawlow 567.
 Payne 199.
 — u. Peters 467, 507.
 Peabody 380, 385.
 Pechel, E. 272, 283.
 Pedersen, Jessen 528.
 — Svend s. Walter G. Maddock 309, 322, 362.
 — Svend, Waster G. Maddock u. Sherwood Winslow 310.
 Pée, van 528.
 Pegoraro 199.
 Pehu u. Guillotel 528.
 Peiser 529.
 Peignaux, J. s. L. Babonneix 517.
 Pein, v. 461, 467, 478.
 — v. s. Kylin 465, 478.
 — v. s. Schade 468, 480, 502.
 Peltesohn 529.
 Pemperton, J. 310, 320, 321, 322, 324, 361.
 — s. D. C. Beaver 306.
 Penati s. Amprino 373, 391.
 — u. Saita 381, 411, 416.
- Pende 361.
 Penew 459.
 Percival, E. G. v. 104.
 Perkin, H. J. u. Frank H. Lahey 310, 363.
 Perlés s. Emile-Weil 376, 389.
 Perlzweig, Debrue u. Geschickter 452.
 Permar, H. H. s. A. M. Wedd 312, 318, 328.
 Perrin, Kissel u. Pierquin 381, 457.
 Perroncito 199.
 Peters 468, 495, 500, 508, 538, 555, 564.
 — A. 529.
 — s. Bruckman 462, 505, 509.
 — u. Eisenman 468.
 — s. Frisch 463, 481, 490.
 — Kydd u. Eisenman 468, 511.
 — s. Man 466.
 — u. Martin 120.
 — u. Mitarb. 506, 508, 511.
 — s. Payne 467, 507.
 — Wakeman u. Eisenman 468, 511.
 — Wakeman u. Lee 496.
 — Bruckmann, Eisenman u. Wakeman 508.
 — — — Hald u. Wakeman 468, 494.
 Petersen 535.
 Petow s. Zondek 253.
 Petrn 160.
 — G. 310.
 — K. 154.
 Petri 285, 293, 294, 381.
 — S. 272.
 Petroff, Christo 529.
 Petry 580.
 Pettenkofer u. Voit 176.
 Peyne 243.
 Peyre s. Chailley 196.
 — Edouard s. P. Chailley-Bert 256.
 Peytavin s. E. Apert 517.
 Pfaff u. Herold 468, 483, 497.
 Pfaffenholz 529.
 Pfeiffer 529.
 Pfeiffer 201, 529.
 Pflugfelder, Otto 529, 537, 544, 552, 553, 567.
 Pfuhl 62.
 Philipp-Länsmann, G. 158, 163.
 Philippe s. Harde 130.
 Phinizy, T. B. 58.
 — s. Sydenstricker 68, 76.
 Pianese 385, 458, 459.
 Picena 381, 397, 398, 399, 400, 407, 408, 410, 420, 421, 422, 428, 447, 454, 460.
 — s. Fianza 376.
 Pich s. Schade 468, 480, 502.
 Pick s. Molitor 489.
 Piening, C. s. J. Dobberstein 269, 296.

- Pierquin s. Lamy 379, 409, 457.
 — s. Perrin 381, 458.
 Pierre s. Valery-Radot 533.
 Pies 141.
 — u. Schroeder 119.
 Pilcher s. Bodansky 306.
 — s. Resnik Mason jr. 198.
 Pincherless 422.
 Piney 418.
 Piorry 200.
 Pirie, A. H. 529.
 — N. W. s. F. C. Bawden 268, 302.
 — A. u. B. E. Holmes 272, 300.
 Pisarovicova, C. 158, 192.
 Pittaluga u. Oof 381, 452.
 Plass, L. D. s. L. J. Bogert 518.
 Plaut u. Bülow 120.
 Playfair 176.
 Plehwe, H. J. v. 310, 346, 354.
 Plesch 468, 504.
 Plum 381.
 — u. Thomsen 381.
 Plummer 313, 314, 316, 328.
 — H. S. u. W. M. Boothby 310, 363, 364.
 Pokrowsky 381, 397.
 Pollacci, G. s. B. Oddo 619, 638.
 Pollard, A. 272, 303.
 — A. u. C. R. Amies 272, 303.
 Policard u. Ferraud 120.
 Polten 529.
 Pommer 529, 535, 552, 553, 564, 567, 568.
 Poos, Fr. s. A. von Szily 532.
 Popesco s. Simici 199.
 Popper 199.
 — s. Eppinger 463, 477, 482, 483, 498.
 — s. Halpern 357.
 Porak, C. u. G. Duranto 529, 538.
 Porges, O. 158.
 — O. s. D. Adlersberg 154, 155.
 Post s. Hoffmann 464, 495.
 Potter 298, 299.
 — I. I. s. D. M. Lierle 157, 161.
 — J. S. s. E. C. MacDowell 271, 297, 298.
 — J. S. s. J. Victor 273, 276, 284, 300.
 Povovicin, G. s. I. Jacobovici 525.
 Power s. Greene 463, 493.
 Poynton u. Lond 468, 510.
 Pregl, Fritz 529.
 Preiser 546.
 Preiswerk 529, 543.
 Prescott, Breton 529.
 Prichard 529.
 Priesel, R. 158, 189.
 — R. u. R. Wagner 154, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 180, 181.
 — -Wagner 164, 180, 181.
 Pritchard, Eric 529.
 Boger s. Korth 658, 717, 730.
 Prüfer, J. 310, 329, 340.
 Prussac, Leo u. Mesz Natan 529, 571.
 Prussak s. Mesz 527.
 Puech 199.
 Püringer, K. s. F. M. Kuen 618, 650.
 Pugsley, L. J., E. M. Anderson u. J. B. Collip 310, 345.
 Puppel 529.
 — J. D., Barron u. Curtis 529.
 Purviance s. Mettier 380.
 Quensel 456.
 Quest, R. 158.
 Quin, J., C. Rimington u. S. Roets 619, 642, 648, 651.
 Quincke 81.
 Raab, W. 310, 317.
 Raadt, de 196, 199.
 Rabbeno, A. 619, 654.
 Rabetta s. Bertola 426.
 Rabinovitsch 199.
 Radeff 116, 117.
 Radke, Gerhard 529, 550.
 Radulesco, Al D. u. B. Susain 529.
 Rähkä, C. E. 158, 191, 192.
 Raffy, A. u. R. G. Busnel 619, 641.
 — A. s. Ch. Dhéré 615, 637.
 Railton 529.
 Rainez s. Resnik Mason jr. 198.
 Randoin u. Giroud 639.
 — L., Giroud u. Rakoto Ratsimamanga 619.
 Ranganathan 118.
 Rankin, G. 310, 326, 340, 355.
 Ranvier 499.
 Rapetti, L. s. Ch. Dhéré 615.
 Rascoff, H., J. S. Beilly u. M. Jacobi 158, 164.
 Rask-Nielsen, H. C. s. C. Krebs 271, 286.
 Rasmussen 199.
 Rathbone, R. R. s. J. Furth 270, 276, 299.
 Rathcke, L. 310, 358, 367.
 Rathery, F. u. P. Fromment 158, 164.
 Ratsimamanga, Rakoto s. L. Randoin 619.
 Rau, H. 158, 192, 529, 558, 559.
 — s. Cibils 519.
 Raulston 199.
 Ravetta s. Bertola 374.
 Ray Evers s. Mason 251.
 Read, J. M. 3, 4, 6.
 Rebbeling 529, 545, 546, 570.
 Recklinghausen, v. 529, 538, 552, 569, 576.
 Reeves s. Weech 469, 481.
 Rehberg s. Carrier 462, 479.
 Rehn 359.
 — s. P. Th. Müller 452.
 Reich 381, 392, 454.
 Reiche 199.
 Reichel 199, 237.
 Reichelt 607.
 Reichenbach 381.
 Reichenstein s. Gluzinsky 451.
 Reichstein, T. 103, 104, 106.
 Reimann s. Kaznelson 379.
 Reimold, W. s. R. Gralka 156.
 Reiner Miriam s. Arthur R. Sohval 311.
 Reinwein 158, 181, 191.
 Reiser 128.
 Reiter 381, 407.
 — B. R. u. J. T. Freeman 272, 277.
 — s. Huebener 576.
 Reitlinger, K. u. Klee 619, 654.
 Reiz, M. M. 529.
 Remen 310, 347, 357.
 Remps s. Bing 614, 647.
 Rentz 619, 654.
 Reschad 84.
 — -Schilling 82, 89, 90, 91, 92, 94, 97.
 — H. u. V. Schilling-Torgau 58, 60, 63, 78, 82, 84, 89, 90, 91, 92, 94, 97, 272, 277.
 Retzlaff, L. 310.
 Retznikoff, P. s. J. Furth 269, 276.
 Reuter, A. 310, 344, 355, 357.
 — u. Zimmermann 357.
 Revetas s. Spiller 383.
 Rey 529, 561.
 Reyher, E. Walkhof u. O. Walkhof 529.
 Rezek, P. 619, 654.
 Rhoads u. Castle 381, 419.
 — u. Miller 381, 391.
 Ribadeau 573.
 — -Dumas, L. J. Debray u. Saidman 529.
 Ribbert 61.
 Richards s. Atchley 461.
 — s. Loeb 466, 490.
 Richley 322.
 Richter 299.
 — Gerhard 529.
 — M. N. u. E. C. MacDowell 272, 276.
 — Ruth 529, 546, 555.
 — s. MacDowell 297.
 Riedmair s. X. Fischer 617, 629, 630.

- Riese 310, 328.
 Riesser 344.
 — O. u. C. Brentano 310, 344.
 Rietschel 574.
 Rietti 59.
 Rimington, C. s. J. Quin 619, 642, 648, 651.
 Ringoen 76, 381, 405.
 Risak 310.
 — Erwin 311.
 — s. Coronini 375.
 Ritter 530, 560.
 Rivers, Th. M. 267, 301.
 Rivkin, H. s. Lyne A. Hoag 524.
 Rizzow 425.
 Robb-Smith, A. H. T. 272, 278.
 Robertson s. Bennett 461, 510.
 Robinson 199, 256.
 Rocher u. Lasserle 530.
 Rodriguez, J. 530.
 Roeck 198, 199.
 Roederer 530.
 Rödland, A. u. E. Wang 311, 347, 348.
 Roegholt 135.
 Roemheld, L. 272.
 Rössle, R. 311, 318, 320, 361, 576, 600, 608, 610.
 Roets, S. s. J. Quin 619, 642, 648, 651.
 Rohonyi 202.
 Rohr 381, 386, 387, 390, 391, 392, 395, 396, 397, 398, 399, 401, 402, 403, 404, 405, 407, 409, 410, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 431, 432, 433, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 444, 447, 448, 450, 452, 456, 457.
 — P. 530.
 — u. Hafter 381, 407, 408.
 — u. Hegglin 381, 445, 446, 453, 454, 456.
 — u. Koller 381.
 Rohwedder, Paul 530.
 Rolleston 530, 568.
 Roman, W. s. A. Bier 306, 323, 324, 363.
 Romanov, Livschitz S. 530.
 Romanowsky 391.
 Rominger 468.
 Ronas 107.
 Ronderath 468.
 Rosch 436.
 Rose 530.
 — s. Klima 379, 386, 389.
 Rosenbaum 530.
 Rosenberg, M. 158, 251.
 — M. u. F. Berliner 158, 181.
 — s. Madwitz 216, 219.
 Rosenblatt, M. S. 530.
 Rosenblüth u. Wassermann 199.
 Rosenkranz 539.
 Rosenow 272, 293.
 Rosenthal 86, 381.
 — J. s. Th. Sött 2, 4.
 — N. u. W. Harris 272, 275, 279, 280, 281, 290.
 Rossier 381.
 Roth u. Jung 382, 422.
 — s. Schumacher 357.
 — u. v. Szent-Györgyi 468, 511.
 Rothe Meyer, A. u. J. Engelbreth-Holm 272, 286, 290, 302.
 — A. s. J. Engelbreth-Holm 269.
 Rothemund, P. 619, 630, 641.
 — P. s. Albers 614.
 — P. u. O. L. Inman 619, 639.
 — P. s. O. L. Inman 617.
 — P., R. R. McHary u. O. L. Inman 619, 625, 640, 641, 653.
 Rothschild, A. 530, 559.
 Rotky s. v. Jaksch 525.
 Rotschild 227.
 Rouault u. Bande 619.
 Rous, P. 267, 299.
 — P. u. J. W. Beard 272.
 Rouvière u. Valette 468, 493.
 Roversi u. Tanturri 382, 460.
 Rowntree s. Brown 462, 504.
 Rubens, Duval u. Barbier 199, 256.
 Rubner, M. 158, 174.
 Rudolf, M. s. P. H. Carnot 307, 329.
 Rudolph, H. 619, 637, 638.
 Ruffini 199.
 Ruggeri, E. 530, 573.
 Runge u. Kessler 468.
 Runne, H.-J. s. S. Thaddea 312.
 Ruzsnyak 468, 508.
 Ruttin 530, 554, 556, 557.
 Ruzicka u. Stepp 102, 113, 121.
 Ryan 530.
 Rychlik, W. s. A. W. Ehner 307.
 Sabad, J. 530.
 — u. Sorochovic 530.
 Sabat, B. 3, 4.
 Sabin 68, 274, 391.
 Sabrazès 403.
 — u. Saric 382, 431, 439.
 Saccardi, P. 619.
 Sachs, I. 619, 637.
 Sacks, Milton S. 58.
 Sänger 537.
 Sager, Choisser u. Weller 382, 450.
 Saidman s. Ribadeau-Dumas 529.
 Sainton, F. P. s. Terrien 532.
 Saita 381, 411, 416.
 Sala, A. M. u. J. R. Stein 272, 287.
 Salge s. Stözlner 532.
 Salomon 530.
 — A. s. K. Scheer 530.
 Salvesen 199.
 — s. Hastings 464, 492.
 Salvetti 530.
 Samek u. Archi 382.
 Sanchez, Juan u. G. Gastro-Devans 530.
 Sanders, A. O. s. M. C. Terry 273, 292.
 Sandor 530, 540.
 Sanger, B. u. Bauman 311, 347.
 Sannicandro 58, 80, 82, 91, 93.
 Santiford 530, 537.
 Saric s. Sabrazès 382, 431, 439.
 Sato 199.
 Sattler 311, 355, 356.
 Sauerbruch, F. 311, 357.
 Saviard u. Jacqueline 536.
 Savjaloff 658, 662.
 Savy u. Thiers 199.
 Scarapnow s. Biermann 306, 357.
 Scielounoff s. Mach 198.
 Scriba s. Luckner 466.
 Scofield s. Hayeraft 575, 587.
 Scott, C. R. 531.
 — J. M. 619, 652.
 Scoz u. Cattaneo 134.
 Schaare, N. s. W. Brednow 2, 19.
 Schade 468, 470, 473, 474, 476, 479, 481, 485, 486, 498, 501, 502, 512.
 — u. Claussen 468, 472, 474, 475, 476, 478, 507, 508.
 — — u. Birner 468.
 — — Haebler, Hoff, Mochi-zucki u. Birner 468.
 — Hepp, Pich u. v. Pein 468, 480, 502.
 — u. Menschel 468, 484, 485, 486, 487, 511.
 Schädlich, E. 169.
 — E. u. G. W. Parade 158, 191.
 — E. s. K. Stolte 159.
 Schäfer 561.
 Schaefer 439, 561.
 Schaeffer 382.
 Schaffer 530.
 Schales, O. s. G. Barkan 614.
 Schall, H. 158, 187.
 — L. s. H. Dietlen 2, 26, 28, 50.
 Scharff, Irmgard 311, 345.
 Scharfnagel 638.

- Schartum-Hansen 56, 382, 416, 422.
 Scheer, K. u. A. Salomon 530.
 Scheib 530, 543, 552, 561.
 Scheinmann s. P. Nobécourt 158, 180.
 Scheld 530.
 Schellong, F. 657, 658.
 — F. u. Schwingel 658, 672, 722, 742.
 — F. u. Stetzer 658, 733, 735.
 — F., Heller u. Schwingel 658.
 — F., Schwingel u. Hermann 658, 695.
 Schemmel, A. 158, 192.
 Schenk, P. 311, 344, 345.
 Scheps, A. M. s. A. W. Ehner 307.
 Scherf u. Zdansky 3, 4, 5.
 Scherwinsky 311.
 Scheunert 118.
 — u. Schieblich 108.
 Schieblich 108.
 Schildknecht 311, 320, 330, 340.
 Schilling 37, 81, 82, 83, 84, 89, 98, 382, 385, 386, 392, 395, 399, 401, 407, 416, 418, 422, 423, 436, 450, 530.
 — K. 3.
 — V. 61, 62, 79.
 — s. Reschad 60, 63, 78, 79, 84.
 — Torgau, V. 272.
 — — s. H. Reschad 58, 277.
 Schinz, H. R. u. F. Busche 267.
 Schiödt, N. 311, 330.
 Schiödt, E. s. S. Heinild 270, 292.
 Schittenhelm 58.
 — A. 311, 317, 363.
 — A. u. F. Bühler 311, 347, 360.
 — A. u. Eisler 311, 468.
 — u. Schlecht 468, 489, 509.
 — s. Spuler 383, 385.
 Schlapp s. Kleeberg 198.
 Schlayer 202, 260.
 Schlecht s. Schittenhelm 468, 489, 509.
 Schleip u. Adler 382.
 Schlemmer 121.
 Schleussing s. Hemmerling 425.
 Schlimpert 566.
 Schlomka 658, 742.
 Schloss 199, 468, 491, 495.
 — s. Morawitz 198.
 Schlüter, A. 158, 181.
 Schmengler 287.
 — F. E. u. F. Krause 272.
 Schnetz u. Greif 382, 425.
 Schmid s. Ambard 195.
 Schmidt, A. 530.
 — Jul. 530.
 Schmidt, Max 530.
 — M. B. 530, 539, 540, 569.
 — O. 530, 543.
 — Oskar 543, 545, 546, 547, 558, 559, 568, 570, 571, 573.
 — R. 158, 165.
 — Weiland 382.
 — M. Büttner 374.
 — M. B. u. Schmorl 530.
 Schmitz, F. J. 530.
 — H. L. s. E. Glover 270, 283.
 — R. 158, 162.
 Schmorl 537.
 — s. M. B. Schmidt 530.
 Schneider, E. 619.
 Schober s. Kaunitz 464, 497.
 Schoch 459.
 Schoekaert s. Friedgood 368.
 Schön, K. s. A. Winterstein 620, 632.
 Schönberg, L. 311.
 Scholtz 382.
 Scholz 344, 531, 546.
 — L. 531.
 Schretzenmayr u. Bröcheler 382.
 Schridde 418.
 Schroeder 102, 119, 122, 123, 124, 127, 128, 129, 137, 139, 147.
 — H. 112, 152.
 — s. Stepp 469, 501.
 Schuchardt 108, 531, 537, 538, 543, 551, 560, 573.
 Schudel 382.
 Schukanova, S. s. Ch. Vlados 273, 289, 290.
 Schulten u. Baslios Malamos 382.
 — H. 58, 76, 382, 386, 387, 388, 389, 390, 393, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 405, 407, 409, 410, 412, 413, 419, 422, 425, 426, 427, 433, 435, 442, 443, 447, 448, 449, 450, 454, 457, 458, 459.
 Schultz 382, 436, 438.
 — u. Versé 436.
 — J. s. T. Caspersson 268, 303.
 — Werner 58.
 — Werner u. Edgar Krüger 56.
 — Werner u. F. Mirisch 58, 87.
 Schultze 531, 543.
 — H. 358, 359.
 Schulze, E. 531.
 — J. 619, 629.
 — W. S. u. Ornstein 531.
 Schumacher 561.
 — u. Roth 357.
 Schuman 322.
 Schumm s. Jochmann 378.
 — O. 619.
 Schur u. Löwy 382.
 Schurz 531.
 Schutz, Helwig u. Kuhn 199.
 Schwarz 382, 311.
 — u. Goldstein 227.
 — Alfred 531, 543, 544, 545, 551, 560, 562.
 — E. 77, 87.
 — Franz 531, 555, 556, 562, 563, 566, 569.
 — H. u. M. H. Bass 531.
 Schwarzmann 199, 263.
 Schweitzer 619, 655.
 Schwendener 531.
 Schwerdtel, F. s. H. Fischer 617, 621.
 Schwingel u. Hermann 663.
 — s. F. Schellong 658, 663, 672, 695, 722, 742.
 Seckel, H. 158, 162.
 Sedallian, P. s. Mouriquand 528.
 Sedat, H. 58, 80, 82, 84, 85.
 Sée s. Debré 375, 459, 460.
 Seegen 158, 162.
 Seeliger 382, 447, 448.
 Seemann 62.
 — C. v. s. H. Fischer 617, 626.
 Segawa 531.
 Segerdahl 76, 382, 386, 387, 390, 392, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 405, 407, 410, 411, 416, 417, 418, 436, 438, 439.
 Seggel 383, 397.
 Sehestedt, H. 158, 163.
 Seibold, H. R. s. J. Furth 270, 276, 299.
 Seifried, O. s. J. Dobberstein 269, 295, 296.
 Seichi, N. 620.
 Seiler, J. 272, 287.
 Seitz, F. R. 102, 109.
 Seki s. Nakazawa 467, 501.
 Senator 577.
 Sendroy s. Hastings 464, 492.
 Seyderhelm 102, 133, 147.
 — u. Grebe 129.
 — u. Lampe 468, 504.
 Seyfarth 383, 385, 386, 458.
 Seyfried s. Klima 379, 426, 431, 433, 442, 457.
 Shaffer, P. A. 311, 342, 343, 347.
 Shafton s. Barry 461, 490.
 Shapiro, Sh. 311.
 Sheard s. J. Th. Brugsch 615, 636, 647.
 — Charles 620, 637.
 — Charles, A. Osterberg u. W. Goeckermann 620.
 Shelburne u. Eglolf 469, 481, 490, 494.
 Sheld 536, 560, 561, 571.

- Sherman 106.
 Shibata, K. u. E. Yakushiji 620, 639.
 Shimizu 577.
 Shiwago, P. J. s. A. H. Andres 268, 285.
 Shol 531.
 Shope 299.
 — R. E. u. E. W. Hurst 272.
 Shugrue, J. 531.
 Siebeck, R. 311, 332, 341, 364, 469, 472, 489, 491.
 Siebert 108.
 — s. Zondek 253.
 — W. J. u. C. S. Linton 311.
 Siedel, W. u. E. Meier 620.
 Siegenbeck van Heukolom s. D. J. Kamberg 525.
 Siegmund, H. 58, 63, 75.
 Sievers 531.
 Signer 466.
 Signorelli 383, 460.
 Silberberg 383.
 Silberstein 531.
 Silink, K. s. J. Charvát 307.
 Simici, Viadescio u. Popesco 199.
 Simmonds, Nina 102.
 Simmons 531.
 Simon, Helmut Josef 531.
 — S. 531.
 Simons s. Halberstaedter 377.
 Sindler, A. 531, 543, 559.
 Singer 161, 546, 551.
 — C. 159.
 — S. 531.
 Sjövall 409.
 Skinner, H. H. 531.
 Skouge, E. 272, 277, 383, 402, 450.
 Skworzoff 425.
 Sloam, D. u. L. 310, 347.
 Slye, M. 272, 295.
 Slyke, v. 469, 506, 508.
 — v. s. Austin 517.
 — v. s. Hastings 464, 492.
 — v. s. Linder 466, 494, 504, 508.
 — v. s. Moore 467, 494, 508.
 Smelser, G. K. 311.
 Smith s. McConkey 134.
 — Alan de Forest 531.
 — F. 104.
 — I. H. C. 620.
 Snee, A. J. 531.
 Snell 469, 505, 510.
 Soave 199.
 Sæberg Ohlsen 383.
 Söderling, B. 159, 166, 178, 192.
 Sohval, Arthur R., Frederik H. King u. Miriam Reiner 311.
 Sokolowski 383, 416, 452.
 Soldeman s. Burch 462, 486.
 Sonnenfeld 383, 386.
 Sonnenschein u. Nauck 199.
 Sonzini, B. s. E. C. Vigliani 620.
 Sorochovic s. J. Sabad 530.
 Sorrel, E. u. Yortchitch 531.
 Sorrentino, Casello 531.
 Soulié, u. Mahoudeau 99.
 — s. G. Marchal 57.
 Spadaccini s. Paolazzi 380, 397.
 Spann 368.
 Spemann, H. 267, 304.
 Speransky s. Holst 3, 10, 23, 39.
 Spichtin 345.
 — W. s. I. Abelin 305.
 Spiller u. Revetas 383.
 Spiro s. Lichtwitz 467.
 Spitzer, Fr. 531.
 Sproul, E. E., S. Stevens u. J. W. Jobling 272, 303.
 Spruyt u. Donath 117.
 Spuler u. Schittenhelm 383, 385.
 Spurway 531.
 Srnetz, K. 159, 192.
 Ssacharov, A. N. 531.
 Stadelmann 577, 578.
 Stadler, F. s. H. Fischer 617, 640, 642, 645.
 Stachelin s. Bergmann 195.
 Stagelschmidt, P. 272, 279, 280.
 Stahel 383, 426, 446.
 Stahl s. Ambard 195, 214.
 Stanley, W. M. 273, 302.
 Stark, M. s. Gordon 308.
 Starckenstein 469, 489.
 Starling 469, 471, 474.
 — H. J. 311.
 — H. J., C. S. Darke, B. W. Hunt u. W. Russell Brain 306, 307, 311, 369.
 Starr, Paul 311, 328, 340, 364.
 Stasney s. Downey 76.
 — u. S. Higgins 406.
 — J. s. W. H. Feldman 269.
 Staub-Traugott 163.
 Stecher, L. 531.
 Steffen, F. u. Th. Zois 311, 346.
 Stefl u. Kunzowa 199, 252.
 Stehelin, J. s. Valery-Radot 533.
 Stein, C. s. J. Bauer 517, 557, 571.
 — J. R. s. A. M. Sala 272, 287.
 Steinbiss 561.
 Steiner, B. 531, 558, 563.
 — F. 159, 162, 163.
 Steinhäuser 531, 545, 554, 556, 568, 569, 570.
 Steinitz, H. 159, 161, 264.
 Steinmann 469, 513.
 Stenvers 531, 551, 557.
 Stephan 260.
 Stephens, D. J. 273, 274.
 — D. J. u. J. S. Lawrence 273, 293.
 Stephenson 531.
 Stepp u. György 102.
 — u. Kühnau 128.
 — — u. Schroeder 102.
 — u. Schroeder 469, 501.
 — W. 101, 102, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 127, 129, 130, 135, 136, 138, 145, 148, 159, 164, 223.
 Steppum, O., N. Naumowa u. N. Ugarowa 311, 342.
 Stern u. Gautier 212.
 — A. u. G. Klebs 620.
 — C. 159, 162.
 Sternberg 98, 531.
 Stetzer s. F. Schellong 658, 733, 735.
 Stevens, S. s. E. E. Sproul 272, 303.
 Stevenson, G. H. u. D. P. Cuthbertson 532.
 Stewart u. Parkes Weber 383.
 — H. 532.
 Stiasny, H. 532, 570, 571.
 Stiefler, G. 532, 559.
 Stiel 115, 116.
 Stilling, H. 532, 552.
 Stillman s. Linder 466, 504.
 Stobie 532.
 Stodtmeister 383, 392, 431, 438, 446, 458.
 — s. Krummel 379, 425.
 Stöhr 532.
 Stölzner u. Salge 532.
 Stokes, G. G. 620, 626.
 Stoklasa, J. 620, 629.
 Stoll s. R. Willstätter 620.
 — A. 620, 639.
 — A. u. E. Wiedemann 620, 629.
 Stolte 469.
 — K. 3, 51, 55, 158, 159, 169, 171, 172, 180, 188.
 — K. u. J. Wolff 154.
 — K., H. Hirsch-Kaufmann u. E. Schädlich 159.
 Stolz 532.
 Stone, F. M. s. C. B. Coulter 615.
 Stort u. Filippi 383, 425, 459.
 Storti 383, 416, 417, 450.
 — s. Ferrata 376.
 — E. 61, 62, 273, 282.
 — E. s. A. Fieschi 269, 285.
 — E. u. R. Storti 273.
 — R. s. E. Storti 273.
 Straat, H. L. 532.
 Straub, H. 3, 11, 12, 17, 202, 223, 230, 253, 257, 469.
 Strauss 199, 202, 312, 321, 469, 471, 489.
 Strebner 548.
 Streicher 200, 252.

- Stroganoff 218.
 Strote 532, 545, 546, 553, 554, 555, 557, 562, 563, 567.
 Strumza s. Binet 614.
 Stubbs, E. L. u. J. Furth 273, 286.
 Stumpf, Pl. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 49.
 Sturgis, C. S. s. F. H. Bethell 267.
 Sturm, A. s. W. H. Veil 312, 363.
 Stuteville 109.
 Szily, A. v. u. Fr. Poos 532.
 Subat 200.
 Subbarow s. Fiske 342.
 Süß, O. s. H. Fischer 617.
 Sumita 532, 533, 538, 560, 569.
 Sunder-Plassmann 312.
 Sure u. Theiso 341.
 Susain, B. s. Al. D. Radulesco 529.
 Sutcliff, E. R. 312, 326, 327, 340.
 Suzuki, Tamotsu 57, 58, 76.
 Swann, M. B. R. s. E. G. D. Murray 271, 287.
 Swanson s. Fahr 463, 496, 508.
 Swirtschewskaja, B. 65, 58, 93, 94, 99.
 Sydenstricker 80, 81, 83, 95, 97.
 — Phinicy 91.
 — V. P. u. T. B. Phinizy 58, 68, 76, 91.
 Syenkier s. Landsberg 198.
 Symon, José u. Raoul Ortega 532.
 Szent-Györgyi, v. 109, 111, 128, 131.
 Takahashi, Y. 312, 345, 532, 556, 558, 559.
 Takata Maki 577.
 Takigawa s. Osato 380.
 Takkenberg, H. W. 532.
 Tamagawa s. Tanabe 200.
 Tanabe u. Tamagawa 200.
 Tange, R. A. u. M. H. J. Groenendijk 532.
 Tanturri 532, 557, 558, 572.
 — s. Roversi 382, 460.
 Tauber, Magdalena 532, 543, 573.
 Tawara 176.
 Taylor u. Chew 346.
 — M. J. s. E. C. MacDowell 271, 297.
 — S. G. s. W. O. Thompson 312, 325.
 Tempka 383.
 — u. Braun 383, 386, 392, 396, 397, 398, 399, 400, 406, 411, 412, 413, 417, 445.
 Tendeloo 469, 486, 487.
 Tenesson s. Chantemesse 241.
 Terbrüggen, A. s. H. Fischbach 308.
 Terrien 532, 554.
 — F. P. Sinton u. P. Veil 532.
 Terry 532, 546.
 — M. C. u. A. O. Sanders 273, 292.
 Teschendorff, W. 273, 292.
 Thaddea, S. 312, 347, 360.
 — S. u. H.-J. Runne 312.
 Thannhauser 469, 511.
 — S. J. 155.
 Theiler, A. 620, 651.
 Theis u. Benedict 198.
 Theiso s. Sure 341.
 Thiele, W. 273, 292.
 Thierfelder s. Hoppe-Seyler 524.
 Thiers 200.
 — s. L. Blum 155.
 — s. Savy 199.
 Thoenes, F. 159, 160, 162, 192.
 Thom, G. W. 312.
 Thomas, E. 532, 565, 566.
 Thompson 200.
 — u. Mitarb. 502.
 — u. Taylor 325.
 — P. K. s. W. O. Thompson 469, 482.
 — W. O., P. K. Thompson u. Dailey 469, 482.
 — W. O., S. G. Taylor, K. A. Meyer u. R. W. McNealy 312.
 Thomsen, O. 267, 302.
 — O. u. J. Engelbreth-Holm 273, 286.
 — s. Plum 381.
 Thorp, E. 532.
 Thoyer-Rozat s. Delherm 2, 6.
 Tiedemann u. Keller 243, 252.
 Tietz, L. 312, 357.
 Tillaye 532.
 Tillich 383, 436.
 Tillmann 532, 537.
 Tillmans 108, 110, 111, 120.
 Timiriazeff, C. 620, 637.
 Tisdall, F., B. Kramer und J. Howland 532.
 Tobler, L. 159, 172.
 Tochowicz 383.
 Todhunter 118.
 Tönges s. Becher 196.
 Töppich s. Gorke 463, 511.
 Török 497.
 — u. Babies 200.
 Töttermann 384, 397, 418, 419, 420, 425.
 Tokumitsu, Xatayasu s. Osamu 619.
 Tonutti 128, 153.
 — u. Matzner 135.
 Touw, J. F., G. Nienwenhuis u. J. H. Nauta 273.
 Traczewski, C. F. s. E. Bürgi 615, 652.
 Traube 201, 212.
 Treibs, A. 620.
 — u. Herrlein 620, 624.
 Trendelenburg 532, 544, 551.
 — W. 658, 670.
 Treupel 236.
 Tripoli, C. J., McLord u. H. Beard 312.
 Trubek s. Bishop 374.
 Trusen, M. s. E. Walenta 159, 192.
 Tschistowitsch, T. u. O. Bykowa 58, 96.
 Tsutomu 200.
 Tswett, M. 620, 637.
 Tüdös 532.
 Türk 384, 439.
 — s. Benecke 436.
 Turnbull, Hubert M. 306.
 Turner s. Krogh 465, 482, 502.
 Tuschinsky u. Kotlareno 384, 409, 422.
 Tyron 555.
 Tzank u. Dreyfuß 384.
 Ubenauf, Kurt 532.
 Uchida 200.
 Ugarowa, N. s. O. Steppun 311, 342.
 Ugriumow, B. 58, 93, 94.
 Uher, V. 273, 287.
 Uhlenbruck 658, 735.
 Uthhoff 532.
 Uiberrak, Karl s. Egon Fenz 308.
 Ullmann, A. 532.
 Ulrich s. Fraenkel 425.
 Umber, F. 155, 159, 162, 163, 169, 189, 610.
 Umberto 573.
 Undritz 384, 446, 452.
 Ungrich 384.
 Unto Uotila 312.
 Uotila 384, 449.
 Urbanczyk, W. s. L. Marchlewski 618, 641.
 Valdez, J. M. u. F. Gonzalez Alvarez 532.
 Valentin s. Dameshek 375, 389.
 Valentine s. Dameshek 375, 412, 413.
 Valette s. Rouvière 468, 493.

- Vallery-Radot u. Pasteur 558.
 — — J. Stehelin u. J. Mawas 533.
 — — Pierre u. P. Avis 533.
 Valsalva 32.
 Vander u. Dickinson 533.
 Vanotti, A. 312, 317, 620.
 Vaquez 226.
 Varela s. Escudero 376, 386, 392, 397, 398, 399, 406, 408, 421.
 Vargaz 533.
 Vedel, Vidal u. Fayot 200.
 Veer, van der 533.
 Vegter, A. W. 159, 165, 192.
 Veil 254, 469, 500.
 — u. Bohn 500.
 — P. s. Terrien 582.
 — W. H. u. A. Sturm 312, 363.
 Velhagen, jun. 312.
 Veran, P. s. P. H. Carnot 307, 329.
 Verdino s. Haszmann 523, 543, 546, 558, 559, 566, 569.
 Vero, F. s. G. B. Bader 155, 181.
 Versari, Att. 620, 651.
 Verschuer, v. 533, 557.
 Versé s. Schultz 436.
 Verspijck u. Maathuis 200.
 Vetter, Rudolf u. Walter Winter 102, 115, 117, 151.
 Viadresco s. Simici 199.
 Vichnjitch s. Chahovich 196.
 Victor, J. s. E. C. MacDowell 271, 298.
 — u. J. S. Potter 273, 276, 284, 300.
 — u. M. R. Wintersteiner 273, 284, 297.
 Vidal s. Vedel 200.
 Vighiani, E. C. u. B. Sonzini 620.
 Ville, G. 620, 638.
 Virchow 533, 577, 583, 584.
 Vitetti, Guiseppe 533.
 Vlados, Ch. u. S. Schukanova 273, 289, 290.
 Voegtlin 561.
 Völk, Anton 533.
 Vogt 555.
 — H. I.
 Voigt, O. 533.
 Voit 176.
 Volhard 194, 202, 203, 207, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 220, 221, 222, 223, 227, 229, 241, 257, 258, 260, 261, 469, 472, 487, 490, 494, 495, 498, 501, 502, 504, 506, 533.
 Volk s. Gilligan 463, 492.
 Volkmann 533, 537.
 Volta s. Cotti 375, 397, 399.
 Volterra 200.
 Voorhoeve 533, 557, 563, 571.
 Voß, H. 312.
 Vrolik 533, 537.
 Vuille, R. s. I. Abelin 305, 342.
 Vulliet 469, 499, 513.
 Vyropaev, D. 533.
 Waart, de s. Einthoven 658.
 Wachholder 118, 122, 124.
 Waddington, C. H. 273, 304.
 Wager, H. 620, 629, 639.
 Wagner, Aa. s. C. Krebs 271, 286.
 — R. s. R. Priesel 154, 158, 160, 161, 162, 163, 164.
 Wagoner, G. W. 533.
 Wahlberg u. Loeb 368.
 Wahlgren 469, 491.
 Waitz, R. u. G. Hoerner 58, 384, 438.
 Wakefield s. Greene 463, 492.
 Wakeman s. Peters 468, 494, 496, 508, 511.
 Walenta, E. u. M. Trusen 159, 192.
 Walkhof, E. s. Reyher 529.
 — O. s. Reyher 529.
 Wallbach 384.
 Wallgren 384, 450.
 Walmsley 85.
 Walter 361.
 — H. 533, 543.
 — s. Gloor 377.
 Walthard 238.
 Wang s. Liu 466, 509.
 — E. s. A. Rödland 311, 347, 348.
 Wanser, R. 312.
 Warburg, O. 267, 283, 284.
 Ward 279.
 — D. s. W. E. Nelson 158, 192.
 Wassermann s. Rosenblüth 199.
 Watanabe 356.
 Waterfield 469, 482, 502, 504.
 Watkins-Montgomery 81.
 — s. Montgomery 74, 75, 81.
 Way s. Muntwyler 467, 508.
 Webb, R. A. s. E. G. D. Murray 271.
 Weber 533.
 — s. Büchner 658, 735.
 — s. H. Cramer 2, 44.
 — A. 658, 660, 709, 717, 729, 735.
 Webster, B. s. Marine 309.
 Wedd, A. M. u. H. H. Permar 312, 318, 328.
 Weech u. Ling 469, 490, 494, 510.
 — Goettsch u. Reeves 469, 481.
 Weerd, de 384, 420.
 Wegeli 159, 162.
 Wegelin, C. 312, 384, 458, 469, 500.
 Weidenreich 533, 553.
 Weigele, C. F. s. Lyne A. Hoag 524.
 Weigert, C. 312, 356.
 Weil 533.
 Weill-Hallé, B. u. N. K. Koang 533.
 Weinberg 533.
 Weiner s. Kaznelson 379.
 — u. Kaznelson 384, 386, 392, 397, 398, 399, 400, 406, 410, 420, 421, 433, 445, 447.
 Weingarten 469, 495.
 Weinstein, A. u. A. Marlow 312, 361.
 Weissenbach, R. J. 58, 79, 80, 81, 84.
 — R. J., C., Bourdaillon, J. Martineau u. J. David 58.
 — — Bourdaillon 82.
 Weitz, W. 273, 286.
 Weller s. Sager 382, 450.
 — C. W. 267.
 Wells s. Youmans 470, 482.
 Weltz, G. A. 3, 20, 24, 25, 26, 31, 33.
 Welz, W. u. Liebermann 533.
 Wenckebach 469, 501.
 — s. Aalsmeer 305, 319.
 Wendt 129, 189.
 — H. s. A. Böger 155.
 — u. Pies 141.
 Wens, G. 658, 729.
 Wernstedt, W. 533.
 Weskott, H. 159, 192.
 West 314, 318.
 Westphal 227.
 — A. u. A. Meyer 312, 357.
 Weth, S. von der 3, 5.
 Wetzern 539.
 Wetzler, K. s. A. Böger 306, 319.
 Wezler s. Böger 221.
 Whitby 99.
 — u. Britton 58, 74.
 — Christie 85, 86, 91, 93.
 — L. E. H. u. J. M. Christie 58, 72, 85, 86, 91, 93.
 Whitchurch, B. s. Howell 524.
 White s. Jones 464, 510.
 — Field u. Drinker 469, 476.
 — P. 159, 164.
 Whitehorn 322.
 Wickwire, G. G. u. W. E. Burge 620.
 Widal 202, 203.
 — u. Javal 469, 471, 489.
 — Lumière u. Cotoni 470, 491.
 Widenbauer 124, 126.
 Wiechmann u. Paal 533, 543, 545, 562, 567.
 Wied s. Bock 374.

- Wiede, K. s. H. E. Bock 56, 66.
 Wiedemann, E. s. A. Stoll 620, 629.
 Wieland 113.
 — E. 533, 545, 569, 570.
 Wieler, A. 620.
 Wieters 115, 116, 117.
 Wijnbladh-Behring 318.
 — H.-J. 312, 314, 318, 330, 339, 340, 341, 359, 364, 367.
 Wilhelm, A. s. L. Feldmann 307, 343.
 Wilke, A. 3, 23, 44, 49.
 — A. s. H. Cramer 2, 44.
 Wilkinson s. Israels 378.
 Willebrandt-Jürgens, v. 372, 449.
 Willi, H. 267, 280, 281, 282, 293, 384, 401, 402, 419, 433, 438, 447.
 Williamson 159, 162.
 Williard 533.
 Willstätter, R. 620, 623, 624, 627, 628, 629, 631, 632, 636, 646.
 — R. u. Asahina 620.
 — R. u. W. Mieg 620.
 — R. u. Stoll 620.
 Wilton, Ake 533.
 Winans, L. H. 533.
 Winkelbauer 559.
 Winkelmann, Karl Ludwig 533, 543, 552, 553, 555, 564, 569, 571, 572.
 Winkler s. Engerth 197, 257.
 Winslow, Sherwood 310.
 Winter, Walter 102, 115, 117, 151.
 Winterstein, A. u. K. Schön 620, 632.
 Wintersteiner, M. R. s. J. Victor 273, 284, 297.
 Wintrobe 384.
 Wirth, M. 533, 556.
 Wirz 470, 513.
 Wislicki 312, 324.
 Wiseman 74, 86.
 — B. K. 273, 276, 287.
 — B. K. s. C. A. Doan 56, 269, 277.
 Wittels, J. 312, 330.
 Wittmaak 533, 557, 567.
- Wöhrmann s. H. Haug 156, 161.
 Wojta, W. C. s. P. C. Cabe 519.
 Wolf s. Gutmann 263.
 — M. s. P. Merklen 58.
 Wolferth 470, 510.
 Wolff 200, 282, 384, 436.
 — E. K. 273.
 — M. 159, 160.
 — S. 159, 189.
 — J. s. K. Stolte 154.
 — van Eekelen u. Emmerie 109.
 Wollenberg 534.
 Wolownik 384.
 Wolpaw s. Bowman 196.
 Wrede 534.
 Wright 70.
 — H. P. 534.
 — J. E. 534.
 Wullenweber, G. 272, 273, 293, 312, 314, 318, 329.
 Wünsche 384, 458.
 Würth 200.
 Wyatt u. Eachern 534.
 — T. C. s. W. A. Groat 270, 274, 377.
 Wykoff, R. W. G. s. J. W. Beard 268, 303.
 Wyschegorodzewa, W. D. 58, 66, 79, 80, 82, 83, 85, 89, 91, 92, 93, 94, 97, 98.
 Wyss, H. v. 159, 173, 470, 491.
- Yakushiji, E. s. K. Shibata 620, 639.
 Yamaguchi 470, 482, 483.
 Yamamoto 384, 385, 422, 423.
 Yamauti, R. 159, 192.
 Yonemura 577, 598.
 Yortchitch s. E. Sorrel 531.
 Youmans 470.
 — u. Mitarbeiter 502.
 — Bell, Donley u. Frank 470, 509.
 — Wells, Donley u. Miller 470, 482.
 Young 88, 94.
 — Marion W. s. Lawrence 57, 67.
- Young u. Osgood 384, 386, 387, 388, 397, 398, 399, 400, 407, 426, 459.
 — J. M. de s. G. M. Kellips 525.
- Zacherl s. Lieb 309, 354.
 Zadek 200, 237, 384, 385, 386, 421, 436, 456.
 — u. Karp 384.
 — u. Lichtenstein 384, 450, 451.
 — J. 273, 277, 285.
 Zaleski s. Nencki 618, 623.
 Zanaty, F. 273, 282, 384.
 Zangemeister 212, 219.
 Zdansky s. Scherf 3, 4, 5.
 — E. 3, 6.
 — E. u. E. Ellinger 3, 6, 16, 17, 19, 21, 23.
 Zeghauser, A. u. A. Erb 159, 191.
 Zell, F. s. E. Fenz 308.
 Zesas, D. G. 534, 544, 560, 561, 563, 566.
 Zervas s. Doan 375.
 Ziegler 534.
 — s. Bechhold 245, 250.
 Zih, A. 620, 652.
 — S. 620, 652.
 Zimmer, S. M. s. W. A. Groat 270, 274, 377.
 Zimmermann s. Clure 462.
 — s. Reuter 357.
 — u. De Takats 464, 470, 488, 512.
 Zimmet u. Dubois-Ferrière 120.
 Ziskind, E. s. V. R. Mason 618, 651.
 Zitzmann 448.
 Zois, Th. s. F. Steffen 311, 346.
 Zondek s. Maase 509.
 — H. 312, 314, 315, 318, 320, 324, 326, 328, 329, 330, 332, 340, 359, 366, 368, 534.
 — H. u. Wislicki 324.
 — Petow u. Siebert 253.
 Zündel 384.
 Zurlhelle 534, 543, 570.
 Zweifel 312, 328, 329, 340, 534.

Sachverzeichnis.

- Absorptionspektren von Chlorophyllen und Chlorophyllverbindungen 633.
- Acotämisches Erbrechen bei Hyperthyreosen 321.
- ADDISONsche Krankheit, Pigmentierung bei 580.
- — und thyreotoxische Krise 360.
- — Vitamin C-Therapie bei 147.
- Adrenalin, Beziehungen des Vitamin C zum 128.
- Adynamischer Basedow 368.
- Affektpsychosen bei chronischer Pseudourämie 224.
- Agranulocytose 60.
- Differentialdiagnose gegen Monocytenleukämie 88.
- intraossale Injektionen als therapeutische Methode bei 460.
- Knochenmarkbefund bei 436.
- Aleukämische Leukosen 275, u. a. Leukosen.
- Myelose, Knochenmarkbefund bei 429.
- Aleukie, hämorrhagische, intraossale Injektionen als therapeutische Methode bei 460.
- — Knochenmarkbefunde bei 442.
- Alter, Vitamin C-Spiegel im Blut im höheren 140.
- Amaurose bei Pseudourämie 209.
- Aminosäuren, Einwirkung von Ascorbinsäure auf 113.
- Anämie, aplastische, intraossale Injektionen als therapeutische Methode bei 460.
- — Knochenmarkbefund bei 442.
- bei Vitamin C-Mangel 131.
- hochgradige der Organe, bei Monocytenleukämie 89.
- konstitutionelle hämolytische, Knochenmarkbefund 419.
- perniziöse, Flavinkiterus bei 589, 612.
- Anämie, perniziöse, Knochenmarkbefund 410.
- sekundäre, Knochenmarkveränderungen durch 408.
- Anaphylaktischer Shock und Vitamin C 135.
- Angina, lymphoidzellige, Differentialdiagnose gegen Monocytenleukämie 86.
- — Knochenmarkbefund bei 434.
- Angioneurotische Ödeme 513.
- Angiospasmen im Gehirn in der Pathogenese der chronischen Pseudourämie 226.
- Antiskorbutische Wirkung verschiedener Stereoisomeren der Ascorbinsäure 105.
- Anurie, Therapie der 257.
- Aorta, Kymogramm der 23, 30.
- Aplasie, periostale 538.
- Arbeit, Vitamin C-Bedarf bei schwerer körperlicher 124.
- Arcus aortae, Kymogramm des 25.
- Argyrie der Haut 581.
- Arteria pulmonalis, Kymogramm 23, 30.
- Arhythmia perpetua, Röntgenkymographische Untersuchungen 39.
- Ascorbigen 111.
- Ascorbinsäure s. Vitamin C.
- Atmung, Bedeutung des Vitamin C für die Pflanzenatmung 111.
- Einfluß auf das Herzkymogramm 30.
- Störungen der, bei chronischer Pseudourämie 223, 228.
- Veränderungen, der, bei Urämie 242.
- Auge, s. a. Skleren, Vitamin C-Vorkommen im 120.
- Avitaminose s. a. Vitamine.
- C, Prophylaxe 150.
- — Symptome beim Menschen 130.
- Azidose, urämische 252.
- Bacillennachweis im Knochenmark 459.
- Bakteriochlorophyll 626.
- Bakteriologische Befunde bei Monocytenleukämie 97.
- BANGsche Krankheit, Vorkommen der Erreger im Knochenmark 460.
- Basedow, adynamischer, myasthenischer 368.
- postoperative Reaktion 324.
- Ikterus bei 600.
- Basedowcoma s. Thyreotoxische Krise.
- Benzolvergiftung, Knochenmarkbefund bei 457.
- Bewegungsraum bei der Kymographie, Begriffsbestimmung 7.
- Biliäre Cirrhose, Verdinikterus bei 608.
- Bilirubin 585.
- Bleivergiftung, Knochenmarkbefund bei 457.
- Blut, Azidose und Theorie der Ödementstehung 485.
- — urämische 252.
- anorganische Substanzen, Verhalten der, und Pathogenese der Urämie 253.
- Befunde bei Rubinikterus 597.
- — bei Verdinikterus 605.
- Blutungszeit, Gerinnungszeit usw. bei Monocytenleukämie 80.
- chemische Befunde bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 559.
- — Veränderungen bei thyreotoxischer Krise 322.
- — — bei Urämie 244.
- intravasaler Blutzerfall, Ikterus durch erhöhten 612.
- kolloidosmotischer Druck 478.
- — —, experimentelle Änderung 481.
- Ödemflüssigkeit als Dialysat des Serums 494.

- Blut, serologische Befunde bei Monocytenleukämie 98.
 — Serumbilirubinwerte bei Rubinikterus 594.
 — Untersuchungen des, zur diagnostischen Erfassung der verschiedenen Ikterusformen 593.
 — Vitamin C-Bestimmung im 109.
 — Vitamin C-Gehalt im 121.
 — — — bei verschiedenen Krankheiten und im höheren Alter 136.
- Blutbild s. a. Knochenmark.
 — bei Leukosen 290.
 — bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 559.
 — bei Urämie 237.
- Blutbildung, Beziehungen des Vitamin C zur 129.
- Blutdruck s. a. Capillardruck.
 — Steigerung, chronische, in der Pathogenese der chronischen Pseudourämie 227.
 — — in der Pathogenese der akuten Pseudourämie 215.
 — — Vorkommen von chronischer Pseudourämie bei 221.
 — Verhalten bei thyreotoxischer Krise 319.
- Blutfarbstoff, Umwandlung in Bilirubin 584.
- Blutgefäße s. a. Aorta, Arteria pulmonalis.
 — s. a. Capillaren.
 — Angiospasmen im Gehirn in der Pathogenese der chronischen Pseudourämie 226.
 — Veränderungen an den, bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 563.
- Blutkörperchen s. a. Knochenmark.
 — rote, Resistenzbestimmung bei verschiedenen Ikterusformen 606.
 — weiße, s. a. Leukosen.
 — — s. a. Monocyten.
 — — Vermehrung durch Chlorophyll-Wirkung 655.
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei verschiedenen Ikterusformen 606.
- Blutkrankheiten, Vitamin C-Therapie bei 146.
- Blutkulturen bei Monocytenleukämie 97.
- Blutliquorschanke, Verhalten während der akuten Pseudourämie 213.
- Blutplättchen s. a. Knochenmark.
 — Verhalten bei Monocytenleukämie 80.
- Blutregeneration, Anregung durch Chlorophyll 652.
- Blutungen bei Avitaminose C 130.
 — bei Monocytenleukämie 79.
 — Flavinikterus bei 612.
- Blutungsanämie, Knochenmarksveränderungen bei 408.
- Calciumstoffwechsel bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 558.
- Capillardruck 479.
 — experimentelle Änderung 481.
 — — und Ödementstehung 503.
- Capillaren, Eiweißdurchlässigkeit 476.
 — Onkodynamik der 473.
 — Resorptionsfähigkeit der, und Ödementstehung 487.
- Capillarwand, Durchlässigkeit, experimentelle Änderung 481.
- CHEYNE-STOKESSche Atmung bei chronischer Pseudourämie 223, 229.
- Chlorine 629.
- Chlorophyll, Abbau beim Menschen 642.
 — — beim Tier 639.
 — Bildung und Zerstörung in der Pflanze 637.
 — biologische Wirkung von Verbindungen des, auf den tierischen und menschlichen Organismus 650.
 — Chemie 625.
 — Entwicklungsgeschichte 622.
 — Gewinnung, Erkennung und Kennzeichnung von Verbindungen des Abbaues von 631.
 — Herstellung von Handelspräparaten 628.
 — quantitative Verfahren zur Gewinnung und Berechnung von Verbindungen des, des menschlichen Chlorophyllabbaues 635.
 — Verbindungen des chemischen Abbaues von 629.
- Chlorose, Flavinikterus bei 613.
- Chondrodystrophia fetalis 537.
- Chromogene des Harns, Hautpigmentierung durch 580.
- Clasmatocyten, Differenzierung der 74.
- Colibacillen, Nachweis im Knochenmark 459.
- Coma diabeticum beim kindlichen Diabetes mellitus, Therapie 188.
 — thyreotoxisches s. Thyreotoxische Krise.
- COOLEYSche Krankheit, Knochenmarkbefund bei 422.
- Corpus luteum, Vitamin C-Vorkommen im 120, 126.
- Cystein, Beziehungen vom Vitamin C zum 114.
- Darm, Erscheinungen bei thyreotoxischer Krise 322.
 — — bei Urämie 243.
 — Schleimhautveränderungen bei Monocytenleukämie 83.
 — — — pathologische Anatomie 89.
 — — — Histologie 92.
- Darmblutungen, Flavinikterus bei 612.
- Darmfäulnisprodukte, Bedeutung für Pathogenese der Urämie 248.
- Darmkrankheiten und sekundärer Vitamin C-Mangel 136.
 — Vitamin C-Spiegel im Blut bei 138.
 — — C-Stoffwechsel bei 127.
 — — C-Therapie bei 145.
- Densographie 6.
- Dermographismus, roter 596.
- Dermatitis striata bullosa 651.
- Diabetes mellitus, kindlicher, Coma diabeticum Therapie 188.
 — — — freie Kost bei, Begründung 169.
 — — — — Insulindosierung 181.
 — — — — Widerlegung von Einwänden 178.
 — — — Hypoglykämie, Symptome und Therapie 191.
 — — — Körperwachstum bei 164.
 — — — Manifestationsalter 163.
 — — — Prognose 169.

- Diabes mellitus, kindlicher, Verlauf 165.
 — — Diagnose 165.
 — — Erblichkeit 162.
 — — Ikterus bei 600.
 — — Ödementstehung bei 511.
 — — Ursachen 160.
 — — Vitamin C-Spiegel im Blut bei 139.
- Diätetische Behandlung der chronischen Pseudourämie 234.
- Diathese, hämorrhagische, bei Monocytenleukämie 79.
 — — Knochenmarkbefund bei 449.
- Diphtherietoxin, entgiftende Wirkung des Vitamin C auf 149.
- Diuretische Wirkung von Salzen 495.
- Drüsen, innersekretorische, Beziehungen des Vitamin C zu den 128.
 — — s. a. die einzelnen Drüsen.
- Duodenalgalle s. Galle.
- Dysplasie, periostale 538.
- Einschlitzkymographie 5.
- Eiweißabbauprodukte, intermediäre, Bedeutung für Pathogenese der Urämie 251.
- Elektrische Ladungen und Ödementstehung 496.
- Elektrokardiographie, s. a. Vektordiagraphie.
 — konstruktive Darstellung des Vektors aus dem Elektrokardiogramm 659.
- Elliptocytose, Knochenmarkbefund bei 422.
- Encephalopathia thyreotoxica s. thyreotoxische Krise.
- Endokarditis, Röntgenkymographische Untersuchungen 42.
- Enteritis bei Urämie 243.
- Entzündungen, Ödeme bei, Entstehung 512.
- Eosinophilie, Knochenmarkbefund bei 425.
- Epiphyse und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 562.
 — Vitamin C-Vorkommen in der 120.
- Epileptiforme Anfälle bei Pseudourämie 206.
 — — bei Urämie 255.
- Erblichkeit des Diabetes mellitus 162.
 — der Leukosen 293.
 — bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 570.
- Erbrechen, acotämisches, bei Hyperthyreosen 321.
 Ernährung s. a. Diät.
 — Hauptpigmentierungen nach bestimmten Nahrungsmitteln 581.
 — s. a. Nahrung usw.
 — Prophylaxe der C-Avitaminose und Hypovitaminose 150.
 — Vitamin C-Bedarf des Menschen 121.
- Erythroblastose 285.
 — Knochenmarkbefund bei 422.
- Erythropoetisches System, Zellen des, normale Morphologie 395.
- Extrasystolie, Röntgenkymographische Untersuchungen 39.
- Fermentwirkung, Einfluß der Ascorbinsäure auf die 112.
- Ferratazellen 76.
 — im normalen Knochenmarkausstrich 404.
- Fetale Osteoporose 538.
- Fieber bei thyreotoxischer Krise 322.
- Flächenkymographie 5.
- Flavinikterus 589, 611.
- Foetor hepaticus 587.
- Frakturen bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 544.
- Frühjahrmüdigkeit und Vitamin C-Mangel 132.
- Fuscinikterus 610.
- Galle, Duodenalgalle, Befund bei Rubinikterus 598.
 — — bei Verdinikterus 606.
 — — Untersuchung zur diagnostischen Erfassung der verschiedenen Ikterusformen 593.
 — Gewinnung von Chlorophyllabkömmlingen aus 636.
- Gallenfarbstoffgelbsucht s. Ikterus.
- Gallensteincirrhose der Leber, Verdinikterus bei 608.
- Gallenwege, Verschuß der, Verdinikterus bei 607.
- Gastritis bei Urämie 243.
- GAUCHERSche Krankheit, Knochenmarkbefund bei 452.
- Gehirn, Histologie bei thyreotoxischer Krise 318.
 — lokale Angiospasmen im, in der Pathogenese der chronischen Pseudourämie 226.
 — Vitamin C-Vorkommen im 120.
 — Ödem, Therapie des in der Behandlung der akuten Pseudourämie 219.
 — Schwellung in der Pathogenese der akuten Pseudourämie 211.
- Gelbfieber 599.
- Gelbsucht s. Ikterus.
- Gelenkbeschwerden bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 562.
- Genitalapparat, Schleimhautveränderungen bei Monocytenleukämie 83.
- Germanin, entgiftende Wirkung des Vitamin C auf 149.
- Geschwulsttheorie der Leukosen 282.
- Glandula parathyreoidea s. Nebenschilddrüsen.
- Glomerulonephritis s. a. Nephritis.
 — akute, Ödementstehung 507.
- Glutathion 114.
- Gonorrhöe, Ikterus bei 599.
- Granulomatosen und Leukosen 274.
- Graviditätschwangerschaft. Grundumsatz, Verhalten bei Urämie 253.
- Haare, Veränderungen an den, bei thyreotoxischer Krise 319.
- Habitus, allgemeiner, bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 543.
- Hämatinikterus 581.
- Hämin, Beziehungen zur Ascorbinsäure 112.
- Hämine, Vorkommen im Pflanzenreich 621.
- Hämochromatose 610.
- Hämoglobin s. Blutfarbstoff.
- Hämolytischer Ikterus, chronisch-hereditärer 609.
 — — Knochenmarkbefund bei 419.
 — — Verdinikterus bei 589.

- Hämophilie, Knochenmarkbefund bei 449.
 — Vitamin C-Therapie bei 148.
 Hämorrhagische Aleukie, intraossale Injektionen als therapeutische Methode bei 460.
 — — Knochenmarkbefund bei 442.
 — Diathese bei Monocytenleukämie 79.
 — — — pathologische Anatomie 88.
 — — — Flavinikterus bei 612.
 — — Knochenmarkbefund bei 449.
 — — Vitamin C-Therapie 147.
 Harn, Befund bei Monocytenleukämie 85.
 — Gewinnung von Chlorophyllabkömmlingen aus 636.
 — Kreatinvorkommen im, bei Schilddrüsenerkrankungen 343.
 — Untersuchungen des, zur diagnostischen Erfassung der verschiedenen Ikterusformen 593.
 — Veränderungen bei Rubinikterus 597.
 — — bei Verdinikterus 604.
 — Vitamin C-Ausscheidung im 125.
 — — Bestimmung im 110.
 Harnchromogene, Hautpigmentierung durch 580.
 Harnstoff, Bedeutung in der Pathogenese der Urämie 251.
 Harnvergiftung, echte, Veränderungen bei 246.
 Haut s. a. Ikterus.
 — Beziehungen der Monocytenleukämie zur 69, 74.
 — Elastizität der, und Ödementstehung 486.
 — Zoster generalisatus bei Leukosen 289.
 — Pigmentkrankheiten nicht-ikterischer Natur 579.
 — Veränderungen bei Monocytenleukämie 80.
 — — bei Monocytenleukämie, pathologische Histologie 91.
 — — bei thyreotoxischer Krise 318.
 — — bei Urämie 237.
 — Wirkung von Chlorophyllverbindungen auf die 651.
 Hepatocellulärer Ikterus 596.
 Herz, Beeinflussung bei thyreotoxischer Krise 319.
 Herz, Endokarditis, Röntgenkymographische Untersuchungen 42.
 — Extrasystolen, Vektordiagramme 737.
 — Größe des, respiratorische Änderung 32.
 — kardiale Atemnot bei chronischer Pseudourämie 229.
 — Kymogramm, Besonderheiten des, im frühen Kindesalter 27.
 — — Bewegungsraum des gesunden linken Ventrikels 9, 28.
 — — des, Einfluß der Atmung auf das 30.
 — — des gesunden linken Herzhohls 21, 28.
 — — — rechten Herzrandes 22, 28.
 — — — Doppelzacken 39.
 — — Messungen 14.
 — — Pendelbewegungen im 19.
 — — Umformungsbewegungen 17.
 — — Zackenform des linken Ventrikels 15, 28.
 — Lage des, normale und Steillagen, Vektordiagramm 695.
 — — des, Querlagen, Vektordiagramme 711.
 — — des, Röntgenkymographische Untersuchungen 53.
 — Reizleitungsstörungen, Vektordiagramm 722.
 — Rhythmusstörungen im Kymogramm 39.
 — Röntgenuntersuchung des, s. a. Röntgenkymographie.
 Herzbeutel, Perikarditis bei Urämie 241.
 Herzinsuffizienz, Lebercirrhose bei chronischen Kreislaufstauungen, Verdinikterus bei 609.
 — Therapie, in der Behandlung der chronischen Pseudourämie 235.
 Herzklappenfehler, Röntgenkymographische Untersuchungen 42, 45.
 Herzkrankheiten, Ödementstehung bei 507.
 — Pulsationstypen im Kymogramm bei verschiedenen 35.
 — Ventrikelzacken im Kymogramm 34.
 Herzmuskel, Chlorophyllwirkung auf 653.
 — Erkrankungen des, Röntgenkymographische Untersuchungen 48, 49.
 — Hypertrophie des linken Ventrikels, Vektordiagramm 728.
 — Myodegeneratio angiospastica bei Urämie 241.
 — Myokardinfarkt, Vektordiagramme 735.
 — Vitamin C-Vorkommen im 120.
 Hirn s. a. Gehirn.
 Hirndrucksymptome bei Pseudourämie 204.
 Hochdruck s. Blutdruck.
 Hoden, Vitamin C-Vorkommen in den 120.
 Hormone, Beziehungen des Vitamin C zu den 128.
 — Einfluß auf Ödementstehung 500.
 Hungerödem 490, 509.
 Hyperthyreose s. a. Thyreotoxische Krise.
 Hypertonie s. Blutdruck.
 Hypoglykämie, Symptome und Therapie 191.
 Hypophyse und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 561.
 — Vitamin C-Vorkommen in der 120, 127.
 Hypovitaminose s. a. Vitamine.
 — C, Prophylaxe 150.
 — — Symptomatologie 131.
 Ikterus, Bewertung bei der Differentialdiagnose 578.
 — chronisch-hereditärer hämolytischer 609.
 — differentialdiagnostische Bewertung 587.
 — Einordnung nach allgemeinen Gesichtspunkten und nach besonderen klinischen Prinzipien 578.
 — Formen nach färberischen Merkmalen 590.
 — Grundfarbtypen 589.
 — hämolytischer, Knochenmarkbefund bei 419.
 — Icterus catarrhalis, sogenannter 598.
 — — — und Entstehung des Diabetes mellitus 161.
 — — — neonatorum 612.
 — infektiös bedingte Formen des 599.

- Ikterus, innersekretorisch bedingte Formen des 600.
 — Pigmentkrankheiten nicht-ikterischer Natur 579.
 — Resorptionsikterus 612.
 — spezielle Differentialdiagnose 594; s. a. Flavinkterus, Fuscinkterus, Rubinikterus, Verdinikterus.
 — toxischer 598.
 — Ursachen 583.
 Infektiöser Ikterus 599.
 Infektionen, banale, als auflösendes Moment einer thyreotoxischen Krise 339.
 Infektionskrankheiten, Knochenmarkbefund bei 422.
 — und Entstehung des Diabetes mellitus 160.
 — und Vitamin C 134.
 — Vitamin-C-Stoffwechsel bei 127.
 — Vitamin C-Therapie bei 145.
 Innersekretorisch bedingte Ikterusformen 600.
 Innersekretorische Drüsen s. a. die einzelnen Drüsen.
 — — Beziehungen des Vitamins C zu den 128.
 Insulin, Bedarf bei freier Kost beim kindlichen Diabetes mellitus 179.
 — Einfluß auf Ödementstehung 500.
 Jodtherapie der thyreotoxischen Krise 364.
 Kachektische Ödeme, Entstehung 511.
 KAHLERSche Krankheit, Knochenmarkbefund bei 449.
 Kalkstoffwechsel bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 558.
 Keimdrüsen und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 562.
 Klimakterisches Ödem 513.
 Knochen s. a. Osteogenesis imperfecta congenita et tarda.
 — histologische Untersuchungen bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 551.
 — normale Histologie und Genese 534.
 — Veränderungen bei Leukosen 291.
 — — bei Vitamin C-Mangel 131.
 Knochenbrüchigkeit, abnorme als Symptom 539.
 — bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 544.
 Knochenkrankungen, Abgrenzung anderer, gegen Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 539.
 Knochenmark, „Ferratzellen“ 404.
 — intraossale Injektionen als therapeutische Methode 460.
 — Monocyten 400.
 — Nachweis von Krankheitserregern im 458.
 — prozentuale Verteilung der einzelnen Zellarten 406.
 — s. a. Sternalpunktion.
 — Veränderungen bei anderen hämorrhagischen Diathesen 449.
 — — bei Erkrankungen des erythropoetischen Systems 408.
 — — — des granulocytären und lymphatischen Systems 422.
 — — — des Reticulums 449.
 — — — des Riesenzellenapparates 446.
 — — — bei Leberkrankheiten 456.
 — — — bei Monocytenleukämie 89.
 — — — pathologische Histologie 94.
 — — — bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 553.
 — — — bei Tumoren im Knochenmark 453.
 — — — bei Vergiftungen mit Blei und Benzol 457.
 — — — nach Röntgenbestrahlung 458.
 — — Veränderung post mortem 408.
 — Zellen des erythropoetischen Systems 395.
 — — des leukopoetischen Systems 398.
 — — des lymphatischen Systems 399.
 — — des reticuloendothelialen Apparates 402.
 — — des thrombopoetischen Systems 400.
 Kochsalz, Einfluß auf Gewebsentstehung 489.
 Körperbau, allgemeiner, bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 543.
 Körpergewichtsabnahme bei thyreotoxischer Krise 323.
 Körpertemperatur s. Fieber.
 Körperwachstum und Diabetes mellitus 164.
 Kolitis bei Uramie 243.
 Kolloidosmotischer Druck und Ödementstehung 503.
 Konserven, Ursachen für Vitamin C-Verlust in 119.
 Konstitutionelle hereditäre Thrombopathie, Knochenmarkbefund bei 449.
 — Merkmale zur diagnostischen Erfassung verschiedener Ikterusformen 592.
 Krampfurämie, Symptomatologie 204, 206.
 Kreatinstoffwechsel, Einwirkung des Schilddrüsenhormons auf 343.
 Kreatinurie bei Schilddrüsenkrankungen 343.
 Kreislaufapparat, Veränderungen am, bei thyreotoxischer Krise 319.
 Kymographie s. Röntgenkymographie.
 Lactation, Vitamin C-Bedarf während der 124, 126.
 Lähmungserscheinungen bei Pseudourämie 209, 222.
 Lebensalter, Vitamin C-Spiegel im Blut im höheren 140.
 Leber, Bedeutung in der Pathogenese der thyreotoxischen Krise 361.
 — Beeinflussung bei thyreotoxischer Krise 320.
 — Foetor hepaticus 587.
 — Funktionsprüfungen bei Rubinikterus 598.
 — — bei Verdinikterus 606.
 — — zur diagnostischen Erfassung der verschiedenen Ikterusformen 593.
 — biliäre Cirrhose, Verdinikterus bei 608.
 — Retikuloendotheliose der 598.
 — Veränderungen bei Monocytenleukämie 85.
 — — — pathologische Anatomie 89.
 — — — Histologie 94.
 — Vitamin C-Vorkommen in der 120, 127.
 Leberatrophie, akute gelbe, Rubinikterus bei 589.

- Lebererkrankungen, Knochenmarkbefund bei 456.
 — s. a. Rubinikterus.
 — Verdinikterus bei 600.
 Leukämie s. a. Monocytenleukämie.
 — akute Myeloblastenleukämie, Knochenmarkbefund 428.
 — chronische myeloische, Knochenmarkbefund bei 426.
 — lymphatische, Knochenmarkbefund bei 432.
 — — scheinbarer Übergang der Monocytenleukämie in die 77.
 — Plasmazellenleukämie, Knochenmarkbefund bei 433.
 Leukämische Leukosen 275, s. a. Leukosen.
 Leukocytose und Leukopenie bei Infektionskrankheiten, Knochenmarkbefund bei 422.
 Leukophyll 638.
 Leukopoetisches System, Zellen des. normale Morphologie 398.
 Leukosen, Beziehungen zu Geschwulstfällen 276, 278.
 — Blutbild bei 290.
 — Einteilung 273.
 — experimentelle Forschungsergebnisse 285.
 — Klinik der 288.
 — Natur der 282.
 — pathologische Histologie 284.
 — Prognose 290.
 — Therapie 291.
 — Tierversuche 295.
 — und Erblichkeit 293.
 — Vorkommen und Auftreten 279.
 Lichteinwirkung und Chlorophyllbildung in der Pflanze 638.
 Liquor cerebrospinalis, chemische Veränderungen bei Urämie 245, 250.
 — — Vitamin C-Vorkommen im 120.
 — — Zuckerspiegel im, bei thyreotoxischer Krise 318.
 Lues s. Syphilis.
 Lunge, Vitamin C-Vorkommen in der 120.
 Lungentuberkulose, Vitamin C-Spiegel im Blut bei 138.
 Lymphatische Leukämie, Knochenmarkbefund bei 432.
 Lymphatisches Drüsenfieber, Knochenmarkbefund bei 434.
 — System. Zellen des, normale Morphologie 399.
 Lymphcapillaren, Resorptionsfähigkeit der, und Ödementstehung 487.
 Lymphdrüsen, Tuberkulose der, Chlorophyll-Therapie bei 652.
 — Veränderungen bei Monocytenleukämie 84.
 — — — pathologische Histologie 92.
 — Vitamin C-Vorkommen in den 120.
 Lymphogene Leukosen 275; s. a. Leukosen.
 Lymphogranulomatose, Knochenmarkbefund bei 445.
 — und Leukosen 274.
 Lymphoidzellige Angina, Differentialdiagnose gegen Monocytenleukämie 86.
 Lymphosarkom und Leukosen 276.
 Magen, Schleimhautveränderungen bei Monocytenleukämie 83.
 Magenblutungen, Flavinkterus bei 612.
 Magenerscheinungen bei thyreotoxischer Krise 322.
 — bei Urämie 242.
 Magenkrankheiten und sekundärer Vitamin C-Mangel 135.
 — Vitamin C-Spiegel im Blut bei 138.
 — Vitamin C-Stoffwechsel bei 127.
 — Vitamin C-Therapie bei 145.
 Magensaft, Vitamin C-Vorkommen im 120.
 Malaria, Knochenmarkbefund bei 459.
 Maltafieber, Vorkommen der Erreger im Knochenmark 460.
 Marmorknochenkrankheit, Abgrenzung gegen Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 540.
 Megakaryocyten, normale Morphologie 400.
 Mehlährschaden, Ödementstehung beim, der Säuglinge 510.
 Melanimpigmentierung der Haut 580.
 Melasikterus 589.
 Mesobilirubinogen 585.
 Milch, Ursachen für Vitamin C-Verlust in der 119.
 — Vitamin C-Bestimmung in der 109.
 — Vitamin C-Vorkommen in der 121.
 Milz, Bestrahlung der, in der Therapie der Leukosen 292.
 — Veränderungen bei Monocytenleukämie 84.
 — — — pathologische Histologie 92.
 — Vitamin C-Vorkommen in der 120.
 Mißbildungen s. a. Osteogenesis imperfecta congenita et tarda.
 — andere, bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 563.
 Mitralfehler, röntgenkymographische Untersuchungen 43.
 Monocyten, allgemeine Pathologie 61.
 — im normalen Knochenmarkaustrich 400.
 Monocytenleukämie, bakteriologische und serologische Befunde 97.
 — Beziehungen zur Haut 69, 74.
 — Differentialdiagnose 86.
 — Häufigkeit, Geschlechtsverteilung, Krankheitsdauer 86.
 — morphologische Eigentümlichkeiten der Zellen 76.
 — pathologische Anatomie 88.
 — — Histologie 90.
 — Prognose 99.
 — scheinbarer Übergang in lymphatische Leukämie 77.
 — spezielle Zellmorphologie 63.
 — Stellung innerhalb der Leukämien 58.
 — Symptomatologie 78.
 — Therapie 99.
 — Typus Schilling und Typus Naegeli 74.
 — Zusammenfassung 100.
 Monocytenleukosen 277; s. a. Leukosen.
 Monokardiogramm 661.
 Mononucleosis infectiosa, Knochenmarkbefunde bei 434.
 Morbus Gaucher, Knochenmarkbefund bei 452.
 — maculosus Werlhof, Knochenmarkbefund bei 447.

- Morbus maculosus Werlhof, Vitamin C-Therapie bei 147.
Multiple Sklerose, Vitamin C-Stoffwechsel bei 127.
Mundschleimhaut, Veränderungen bei Monocytenleukämie 82.
— — — pathologische Anatomie 89.
— — — Histologie 92.
Muskelatrophie, progressive, Vitamin C-Stoffwechsel bei 127.
Muskelstoffwechsel, Einwirkung des Schilddrüsenhormons auf den 341, 356.
Muskeltonus, Herabsetzung bei thyreotoxischer Krise 316.
Muskulatur, Chlorophyllwirkung auf die 654.
Myasthenie, Beziehungen der thyreotoxischen Krise zur 355.
Myasthenischer Basedow 368.
Mycosis fungoides und Leukosen 274.
Myeloblastenleukämie, Knochenmarkbefund 428.
Myelogene Leukosen 275; s. a. Leukosen.
Myeloische Leukämie, Knochenmarkbefund bei 426.
Myelom, multiples, Knochenmarkbefund bei 449.
Myelomatose, Diagnose 289.
Myelopathische Malacie 538.
Myokarderkrankungen, Röntgenkymographische Untersuchungen 48.
Myokardinfarkt, Vektordiagramme 735.
- NAEGELISCHER Typus der Monocytenleukämie 74.
Nahrung, Ursachen für Vitamin C-Verluste in der 118.
Nahrungsbedarf beim kindlichen Diabetes mellitus 170.
Nahrungsprodukte, pflanzliche, Vorkommen von Vitamin C in 115.
Nebennieren, Rolle der, in der Pathogenese der thyreotoxischen Krise 358.
— und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 561.
— Vitamin C-Vorkommen in den 120, 127.
Nebenschilddrüsen und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 560.
- Nephritis s. a. Nierenkrankheiten.
— prophylaktische Therapie der akuten Pseudourämie 217.
— Therapie der Anurie 257.
Nephrosen, Ödementstehung 508.
— Therapie der Anurie 261.
Nervensystem, Chlorophyll-Wirkung auf das 654.
— Einfluß auf Ödementstehung 498.
— Störungen des, bei Urämie 239.
— Verhalten bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 559.
Nieren, Vitamin C-Vorkommen in den 120, 127.
Nierenkrankheiten, Therapie der Anurie 257.
— s. a. Nephritis.
— s. a. Pseudourämie.
— s. a. Urämie.
— Ödementstehung bei 508.
Nierensiechtum, Therapie 262.
- Ödem, Begriffsbestimmung 472.
— geschichtlicher Rückblick auf Theorien zur Entstehung des 471.
Ödembildung bei Diabetes mellitus 173.
Ödementstehung, Einfluß elektrischer Ladungen auf die 496.
— — des Gewebes auf die 484.
— — der Hormone und Vitamine auf die 500.
— — des Nervensystems auf die 498.
— — der Salze auf die 489.
— Onkodynamik, Einwände gegen die 501.
— postoperative 510.
Ödemflüssigkeit, chemische Zusammensetzung 492.
Ödemformen, Störungen der Onkodynamik bei den einzelnen 507.
Ohren s. a. Schwerhörigkeit.
Onkodynamik der Capillaren 473.
— Einwände gegen die, für die Ödementstehung 501.
— Störungen der, bei den einzelnen Ödemformen 507.
Osteogenesis imperfecta congenita et tarda:
— Abgrenzung gegen andere Knochenerkrankungen 539.
- Osteogenesis imperfecta congenita et tarda:
— Ätiologie und Pathogenese 563.
— Endokrine Störungen 560.
— Erblichkeit 570.
— Geschichtliches 536.
— Häufigkeit 536.
— Histologie 551.
— Identitätsstreit zwischen den kongenitalen und verzögerten Formen 569.
— Kasuistik 540.
— s. a. Knochen.
— Knochenbrüchigkeit 544.
— Röntgenologie 549.
— Schwerhörigkeit 557.
— Skleren, blaue 554.
— Stoffwechsel-, Blut- und Nervenuntersuchungen 558.
— Therapieversuche 572.
— weitere Anomalien 562.
Osteomalacie, congenitale 538.
— Differentialdiagnose gegen Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 539.
Osteomyelitis und Vitamin C 135.
Osteoporose, fetale 538.
— bei Vitamin C-Mangel 131.
Otosklerose bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 557.
Ovalocytose, Knochenmarkbefund bei 422.
Ovarium s. a. Corpus luteum.
Oxydasereaktion bei lymphocyten und Monocyten 61.
- Pankreas und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 562.
— Vitamin C-Vorkommen im 120
Panmyelophthase, Knochenmarkbefund bei 442.
Paradentose und Vitamin C-Mangel 133.
— Vitamin C-Therapie bei 147.
PAUL- und BUNNELSche Reaktion 87.
PELGER-HUETSCHER familiäre Kernanomalie, Knochenmarkbefund bei 446.
Perikarderkrankungen, Röntgenkymographische Untersuchungen 49.
Periostale Aplasie 538.
Perniciosa, Knochenmarkbefund bei 410.
Peroxydasereaktion zur Differenzierung der Zellen bei Monocytenleukämie 76.

- Pflanzenatmung, Bedeutung des Vitamin C für die 111.
 Phäophytinfraktion des Chlorophylls 646.
 Phorbide 629.
 Phorbin 625.
 Phosphorstoffwechsel bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 558.
 Photodynamische Wirkung von Chlorophyllverbindungen 650.
 Phylloerythrin 639, 643.
 Pigmentbildung, Beziehungen des Vitamin C zur 128.
 Pigmentkrankheiten nicht-ikterischer Natur 579.
 Pikrinsäure 582.
 Plasmazellenleukämie, Knochenmarkbefund bei 433.
 Plasmazellenleukosen 277; s. a. Leukosen.
 Pneumonie, Knochenmarkbefund bei 424.
 — und Vitamin C 135.
 — Vitamin C-Therapie bei 146.
 Polycythämie, Flavinkterus bei 612.
 — Knochenmarkbefund bei 421.
 Porphin 625.
 Porphyrine aus Chlorophyll 623.
 — Hautpigmentierungen durch 580.
 Porphyrinstoffwechsel 647.
 Porphyrinvorkommen in der Pflanzenwelt 621.
 Protochlorophyll 638.
 Pseudourämie, akute, Pathogenese 211.
 — — Prognose 210.
 — — Symptomatologie der leichten Form 204.
 — — — der schweren Form 206.
 — — Therapie 217.
 — chronische, Pathogenese 226.
 — — Symptomatologie 221.
 — — Therapie 233.
 — — Verlauf, Kombination mit anderen Urämieformen 225.
 — — Vorkommen 220.
 — Einteilungsschema 204.
 Psychische Einflüsse auf den Verlauf des Diabetes mellitus 166.
 — Störungen bei chronischer Pseudourämie 224.
 — — bei Pseudourämie 207.
 — — bei Urämie 238.
- Pulmonalis s. Arteria pulmonalis.
 Pulmonalklappenfehler, Röntgenkymographische Untersuchungen 44, 47.
 Pulsus alternans, Röntgenkymographische Untersuchungen 41.
 Purpurine 629.
 Pyrrole aus Chlorophyll 623.
- QUINCKESCHES** Ödem 499, 513.
- Rachitis**, Differentialdiagnose gegen Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 539.
 — „fetale“ 537.
 Rasse und Diabetes mellitus 162.
 Redox-System, Vitamin C als 113.
 Respiratorische Beeinflussung des Herzkymogramms 30.
 Reticuloeyten im Knochenmark, normale Morphologie 397.
 Reticuloendotheliales System und Blutbildung 62.
 — — und Monocytenleukämie, pathologische Histologie 90.
 — — Zellen des, normale Morphologie 402.
 Reticuloendotheliosen der Leber 598.
 — Histologie 96.
 — leukämische 64, 66.
 — — und Leukosen 277.
 Reticulosen, Histologie 96.
 — Knochenmarkbefund bei 453.
 Retinitis angiospastica bei Urämie 241.
 Rhinitis, Vitamin C-Therapie der akuten 149.
 Rhodine 629.
 Röntgenbilder bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 549.
 Röntgenbestrahlung als auflösendes Moment einer thyreotoxischen Krise 340.
 Röntgenbestrahlungen bei Leukosen 291.
 — bei Monocytenleukämie 99.
 — Leukosen nach 286.
 Röntgenkymographie, Bewegungsraum, Begriffsbestimmung 7.
 — des Herzens 34; s. a. Herz usw.
 — Grundlagen 4.
- Röntgenkymographie, Randkurven, Begriffsbestimmung 8.
 Röntgenstrahlen, Einwirkungen auf das Knochenmark 458.
 Rubinikterus 589, 594.
 — Symptomatik 596.
 — klinische Formen 598.
RUMPEL-LEEDESCHES Zeichen, Ausfall bei Monocytenleukämie 80.
- Säuglingsernährung, Vitamin C-Bedarf 122.
 Salvvarsanikterus, Differentialdiagnose gegen Icterus catarrhalis 598.
 Salze, Einfluß auf die Ödementstehung 489.
 Schilddrüse s. a. Thyreotoxische Krise.
 — als Erfolgsorgan cerebraler Steuerung 317.
 — Einfluß auf Ödementstehung 500.
 — Hormon der, Einwirkung auf Muskelstoffwechsel 341, 356.
 — und Osteogenesis imperfecta et tarda 560.
 — Vitamin C-Vorkommen in der 120.
 — Wirkung auf Ödementstehung 508.
- SCHILLINGSCHER** Typus der Monocytenleukämie 74.
 Schlaflosigkeit, hartnäckige, bei thyreotoxischer Krise 315.
 Schleimhautveränderungen bei Monocytenleukämie 82.
 — — pathologische Anatomie 89.
 Schwangerschaft, Ikterus bei 600.
 — Vitamin C-Bedarf in der 124, 126.
 Schwangerschaftsintoxikation als Ursache der Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 567.
 Schwerhörigkeit bei Knochenbrüchigkeit, Geschichtliches 538.
 — bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 557.
 Sepsis, Ikterus bei 600.
 Sepsisähnliche Zustände bei Monocytenleukämie 85.
 Serologische Befunde bei Monocytenleukämie 97.

- Skleren, blaue, bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 554.
 — — Geschichtliches 538.
 Skorbut s. a. antiskorbutische Wirkung.
 — Erscheinungen beim Meer-schweinchen 107.
 — Knochenmarkbefund bei 449.
 — Symptomatologie 131.
 — Vitamin C-Therapie 145.
 Speichel, Vitamin C-Bestimmung im 109.
 Spektralwerte der Verbindungen des menschlichen Chlorophyllabbaues 643.
 Sprache, Verwaschenheit der, bei thyreotoxischer Krise 315.
 Sprue, Knochenmarkbefund bei 419.
 Stammzellenleukosen 274, s. a. Leukosen.
 Stercophorbidfraktion des Chlorophylls 644.
 Stereometrische Elektrokardiographie 662.
 Sternalpunktion s. a. Knochenmark.
 — Ergebnis bei Leukosen 288.
 — geschichtliche Entwicklung 385.
 — Technik 386.
 — Verarbeitung des Punkts 390.
 Sternalspülung 388.
 Stoffwechsel, Besonderheiten beim Diabetes mellitus 174.
 — Einwirkung des Schilddrüsenhormons auf den Muskelstoffwechsel 341, 356.
 — intermediäre Eiweißbauprodukte, Bedeutung für Pathogenese der Urämie 251.
 — Untersuchungen bei Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 558.
 — Vitamin C-Stoffwechsel 125.
 Stomatitis bei Monocytenleukämie 82.
 Strahlen s. a. Röntgenstrahlen.
 Strahlentherapie bei Leukosen 291.
 Streptokokken, hämolytische, Nachweis im Knochenmark 459.
 Stuhl, Befunde bei Rubinikterus 598.
 — — bei Verdinikterus 605.
 Stuhl, Gewinnung von Chlorophyllverbindungen aus 635.
 — Untersuchungen zur diagnostischen Erfassung der verschiedenen Ikterusformen 593.
 Subikterus 589.
 Supravitalfärbung zur Differenzierung der Zellen bei Monocytenleukämie 76.
 Syphilis, hämoglobinurischer Ikterus bei 612.
 — Ikterus bei 599.
 Temperatur s. Fieber.
 Thrombocyten s. Blutplättchen.
 Thrombopathie, konstitutionelle hereditäre, Knochenmarkbefund bei 449.
 Thrombopoetisches System, Zellen des, normale Morphologie 400.
 Thrombopenie, essentielle, Knochenmarkbefund bei 447.
 Thymus, Rolle des, in der Pathogenese der thyreotoxischen Krise 358.
 — und Osteogenesis imperfecta congenita et tarda 561.
 — Vitamin C-Vorkommen im 120.
 Thyreotoxische Krise, Ätiologie bzw. führendes Initialsymptom 339.
 — — Beziehungen zum Thymus und zu den Nebennieren 358.
 — — — zur Myasthenie 355.
 — — Kasuistik 326.
 — — „Kreatin“urie bei 348.
 — — Pathogenese 341.
 — — Prognose und Therapie 362.
 — — Symptomatologie 314.
 — — Symptomtabelle 334.
 — — Zusammenfassung 371.
 Thyroxin, Beziehungen des Vitamin C zum 128.
 Tonsillen, Erkrankungen der und Entstehung des Diabetes mellitus 160.
 — Veränderungen bei Monocytenleukämie 82.
 — Vitamin C-Vorkommen in den 120.
 Triogramme 678.
 Tuberkulose s. a. Lungentuberkulose.
 — Bacillenachweis im Knochenmark 460.
 Tuberkulose, Knochenmarksbefund bei 424.
 — Lymphknotentuberkulose, Chlorophyll-Therapie bei 652.
 Tumortheorie der Leukoser 282.
 Typhus abdominalis, Bacillennachweis im Knochenmark 459.
 — — Knochenmarkbefund bei 425.
 Urämie s. a. Pseudourämie.
 — Einteilung in echte und Pseudourämie usw. 203
 — Formen der 245, 256.
 — Kombination mit chronischer Pseudourämie 225
 — Pathogenese 246.
 — Symptomatologie 237.
 — Theorien über die Ursache 201.
 — Therapie 257.
 — Vorkommen 236.
 Urin s. Harn.
 Urobilogenen 585.
 Urochromikterus 581, 613.
 Vegetativer Ikterus 600.
 Vektordiagramme, Deutung der normalen 708.
 — pathologische 719.
 Vektordiographie, Entwicklung der Methode 663.
 — Extremitätenableitung 739.
 — klinische Ergebnisse 69f
 — — und physikalische Begründung der Methode 670.
 — konstruktive Darstellung des Vektors aus der Elektrodiagramm 659.
 — Technik der Methode 68f
 Venendruck, Abhängigkeit des Capillardrucks vom 48f
 Verdinikterus 589, 600.
 — klinische Formen 607.
 — Symptomatologie 603.
 Vergiftungen, Ikterus bei 59f
 Virustheorie der Leukosen 29f
 Vitamin A, Beziehungen des Vitamin C zum 129.
 — B₁, Beziehungen zum Vitamin C 133.
 — — Einfluß auf Ödementstehung 500.
 — C, allgemeine Biologie 111
 — — Avitaminose und Hypovitaminose, Prophylaxe 150.
 — — Bedarf des Menschen 121.

- | | | |
|--|---|---|
| <p>Vitamin C, Beziehungen zu anderen Vitaminen 129.</p> <p>— — — zu innersekretorischen Drüsen und Hormonen 128.</p> <p>— — Bestimmung in tierischen Flüssigkeiten 109.</p> <p>— — Chemie 103.</p> <p>— — Einwirkung auf Kreatinstoffwechsel 346.</p> <p>— — Gehalt des Blutes an, bei verschiedenen Krankheiten und im höheren Alter 136.</p> <p>— — Nachweis, biologischer 106.</p> <p>— — — chemischer 108.</p> <p>— — — histochemischer 109.</p> <p>— — Pharmakologie 129.</p> <p>— — Speicherung im Körper 125.</p> | <p>Vitamin C, Standardisierung 106.</p> <p>— — Stellung unter den Vitaminen 103.</p> <p>— — Stereoisomeren des, antiskorbutische Wirkung 105.</p> <p>— — Stoffwechsel 125.</p> <p>— — Symptome des Mangels beim Menschen 130.</p> <p>— — therapeutische Verwendung 145.</p> <p>— — Vorkommen im menschlichen und tierischen Organismus 120.</p> <p>— — — in der Pflanzenwelt (in Nahrungsmitteln) 115.</p> <p>Wachstum und Diabetes mellitus 164.</p> <p>Wasserhaushalt s. a. Ödem.</p> | <p>Wasserstoffwechsel und Ödem-entstehung 489.</p> <p>WEILSche Krankheit 599.</p> <p>WERLHORSche Krankheit, Knochenmarkbefund bei 447.</p> <p>— — Vitamin C-Therapie bei 147.</p> <p>WILSONSche Krankheit, Ikterus bei 600.</p> <p>Zahnfleisch, Veränderungen bei Monocytenleukämie 82.</p> <p>— — bei Vitamin C-Mangel 131, 132.</p> <p>Zahnveränderungen als biologischer Nachweis eines Vitamin C-Mangels 107.</p> <p>— bei Vitamin C-Mangel 131, 133.</p> <p>Zoster generalisatus bei Leukosen 289.</p> |
|--|---|---|

Inhalt der Bände 51—56.

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25 und für die Bände 26—50 in Band 50.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Über die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente . . .	54	144—173
Bansi, H. W. (Berlin-Reinickendorf). Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma	56	305—371
Becher, E. (Frankfurt a. M.). Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie . . .	56	194—266
Behr, W. (Plauen i. V.). Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung	52	160—235
Benedetti, P. (Bologna). Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken	51	531—622
Berger, Wilhelm (Graz). Arthritis und Tuberkulose	53	253—522
Berning, Heinrich (Hamburg). Die Hiatusbrüche (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei)	53	523—585
Boldyreff, W. N. (Battle Creek, Michigan, U.S.A.). Ulcus rotundum ventriculi et duodeni. Peptisches oder tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke	54	333—356
— Diabetes mellitus. Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen	55	212—269
v. Bormann, F. (Heidelberg). Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei Diphtheriebacillen	53	211—252
Brugsch, Joachim (Berlin). Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels	51	86—124
Brugsch, J. T. (Berlin-Charlottenburg). Mensch und Chlorophyll . . .	56	614—656
Buckel, A. (Berlin) s. Schellong.		
Doxiades, Th. (Athen). Der heutige Stand der Amöbenfrage, Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiase	55	118—177
v. Drigalski, W. (Halle a. S.). Über den Stoffwechsel der Vitamine . . .	55	29—65
Edström, Gunnar (Lund). Die Klinik des rheumatischen Fiebers	52	439—503
Ehrmann, Margarete (Rostock) s. Meythaler.		
Engelbreth-Holm, J. (Kopenhagen). Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre	56	267—304
Eppinger, H. (Wien). Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes.	51	185—217
Fahr, Th. (Hamburg). Die rheumatische Granulomatose (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen	54	357—396
Fieschi, A. (Pavia). Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme.	51	386—442
Fonio, Anton (Langnau b. Bern). Die Hämophilie.	51	443—530
Friedjung, Josef K. (Wien). Die asthmatische Reaktion	52	76—159
Fuchs, Felix und Hans Popper (Wien). Blut- und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.)	54	1—75
Glatzel, Hans (Göttingen). Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik	53	1—168

	Band	Seite
Halbach, H. (München). Über Stercobilin und Urobilin IX α	55	1—28
Hassmann, K. (Wien). Die Colikkrankheiten im Kindesalter	55	68—117
Heckmann, K. (Hannover). Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen	52	543—610
Heilmeyer, L. (Jena). Erkennung und Behandlung der Anämien	55	320—437
Heinsen, H. A. (Gießen). Ketonkörperbildung aus Aminosäuren	54	672—701
Henning, N. (Fürth) und H. Keilhack. Die Ergebnisse der Sternalpunktion	56	372—460
Höring, F. O. (München). Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz	52	336—374
Horsters, H. (Berlin). Differentialdiagnose des Ikterus nach färberischen Merkmalen	56	575—613
Hotz, H. W. und K. Rohr (Zürich). Die einheimische Sprue. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.)	54	174—268
Jürgens, R. (Berlin). Die erblichen Thrombopathien	53	795—826
Kaunitz, H. (Wien). Transmineralisation und vegetarische Kost	51	218—322
Kehrer, E. (Marburg a. L.). Das Syndrom vom Cushing, seine Analogie und Synthese	55	178—211
Keilhack, H. (Fürth) s. Henning.		
Kerpel-Fronius, Edmund (Budapest). Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie	51	623—701
Keys, A. (Minneapolis). Die Wirkung des Höhenklimas und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe	54	585—671
Kirchmann, L. L. (Wassenaar, Holland). Über die Bedeutung des Vitamin C für die klinische Medizin	56	101—153
Köttgen, H. U. (Münster i. W.). Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter	56	1—55
Kramer, S. (Kitzingen a. M.). Osteogenesis imperfecta congenita et tarda	56	516—574
Krüger, E. (Charlottenburg) s. Schultz.		
Lambrecht, K. (Frankfurt a. M.). Die Elliptocytose (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung	55	295—319
Lehndorff, Heinrich (Wien). Anaemia neonatorum	52	611—667
Lepel, Gerhard (Wilhelmshaven). Herz-funktionsprüfungen am gesunden und kranken Menschen	54	76—115
Lotze, H. (Berlin). Paroxysmale Kältehä-moglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung	52	277—335
Malamos, B. (Hamburg). Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar	52	1—75
Maues, H. (Hamburg). Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren	51	40—85
Matthes, Karl (Leipzig). Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels	53	169—210
Mayerhofer, E. (Zagreb). Die Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akro-dynie	54	269—332
Meythaler, F. und Margarete Ehrmann (Rostock). Über Spontanhypoglykämien	54	116—143
Nolte, F. A. (Bonn). Die Waben- und Sack-lunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung	52	236—276
Pein, H. v. (Freiburg i. Br.). Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Ödementstehung	56	461—515
Popper, Hans und Mandel, Emil (Wien). Filtrations- und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie	53	685—794
— (Wien) s. Fuchs.		
Preisseecker, E. (Wien). Die Funktionsstör-ungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung	54	702—752
Raab, W. (Wien). Das Hypophysen-Zwischenhirnssystem und seine Störungen	51	125—184
Rietti, F. (Ferrara). Die akuten Leukämien	54	397—458
Rohr, K. (Zürich) s. Hotz.		

	Band	Seite
Schellong, F. (Heidelberg). Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin)	56	657—743
Schultz, W. (Charlottenburg) und E. Krüger . Monocytenleukämie	56	56—100
Stolte, K. und J. Wolff (Breslau). Die Behandlung der klinischen Zuckerkrankheit bei frei gewählter Kost	56	154—193
Strauß, L. H. (Köln). Nicotinwirkungen und -schädigungen	52	375—438
Sylla, Ad. (Halle a. S.). Die klinische Bedeutung des Tuberkulins	54	527—584
Taeger, H. (München). Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker	54	459—526
Thaddea, S. (Berlin). Erkrankungen der Nebennieren	54	753—882
Tiemann, Fritz (München). Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie)	51	323—385
Timmermans, F. D. (Köln). Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens	51	1—39
Uhlenbruck, P. (Köln). Die Klinik der Coronarerkrankungen	55	438—518
Vaubel, E. (Leipzig). Die Sichelzellenanämie	52	504—542
Wagner, Richard (Wien). Die Speicherkrankheiten (Thesaurismosen)	53	586—684
Wehsarg, F. K. (Aachen). Der Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung)	55	270—294
Wolff, J. (Breslau) s. Stolte.		

II. Sachverzeichnis.

Akklimatisierungsprozesse , Die Wirkung des Höhenklimas und die — in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis)	54	585—671
Akrodynie (infantile), Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der — (E. Mayerhofer, Zagreb)	54	269—332
Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akrodynie (E. Mayerhofer, Zagreb)	54	269—332
Allergische Komponente , Über die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der — (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	54	144—173
Amöbenfrage , Der heutige Stand der — Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiose (Th. Doxiades, Athen)	55	118—177
Anaemia neonatorum (H. Lehndorff, Wien)	52	611—667
Anämien , Erkennung und Behandlung der — (L. Heilmeyer, Jena)	55	320—437
Appendicitisches Krankheitsgeschehen , konstitutionelle und habituelle Grundlagen (F. D. Timmermans, Köln)	51	1—39
Appendicitis , Über die Pathogenese der — mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	54	144—173
Arthritis und Tuberkulose (Wilhelm Berger, Graz)	53	253—522
Asthmatische Reaktion (J. K. Friedjung, Wien)	52	76—159
Atmung , Über die Regulation von Kreislauf und — im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Azotämie , chloroprive, Salz-mangelzustände und — (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	51	623—701
Bleigehalt , Über die Bewertung des — von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München)	54	459—526
Bleivergiftung , Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der — und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München)	54	459—256
Blut- und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) (F. Fuchs und H. Popper, Wien)	54	1—75
Brust , weibliche, Die Funktionsstörungen der — — in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preisseecker, Wien)	54	702—752

	Band	Seite
Chlorophyll , Mensch und — (J. Th. Brugsch, Berlin)	56	614—656
Colikkrankheiten , Die — im Kindesalter (K. Hassmann, Wien)	55	68—117
Coma , Das thyreotoxische —, die thyreotoxische Krise (H. W. Bansi, Berlin)	56	305—371
Coronarerkrankungen , Die Klinik der — (P. Uhlenbruck, Köln)	55	438—518
Cushing-Syndrom , seine Analyse und Synthese (E. Kehrler, Marburg a. L.)	55	178—211
Diabetes mellitus . Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen (W. N. Boldyreff, Michigan, U. S. A.)	55	212—269
Diphtherie , Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung (W. Behr, Plauen i. V.)	52	160—235
Diphtheriebacillen , Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei — (F. v. Bormann, Heidelberg)	53	211—252
Elliptocytose , Die — (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lambrecht, Frankfurt a. M.)	55	295—319
Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz (F. O. Höring, München)	52	336—374
Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) (F. Tiemann, München)	51	323—385
Erkältungskrankheiten , paroxysmale Kältehämoglobinurie und ihre Beziehung zu — Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin)	52	277—335
Fieber , rheumatisches, Klinik (G. Edström, Lund)	52	439—503
Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preissecker, Wien)	54	702—752
Gaswechsel , respiratorischer, Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Gewebe , Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen — (H. Eppinger, Wien)	51	185—217
Granulomatose , Die rheumatische (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen (Th. Fahr, Hamburg)	54	357—396
Hämophilie (A. Fonio, Bern)	51	443—530
Herz , Morphologie, klinische und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna)	51	531—622
— Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter (H. U. Kötting, Münster)	56	1—55
— Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin) (F. Schellong, Heidelberg)	56	657—743
Herzfunktionsprüfungen am gesunden und kranken Menschen (G. Lepel, Wilhelmshaven)	54	76—115
Herzpulsation , Moderne Methoden zur Untersuchung der — mittels Röntgenstrahlen (K. Heckmann, Hannover)	52	543—610
Hiatusbrüche , Die — (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei) (Heinrich Berning, Hamburg)	53	523—585
Höhenklima , Die Wirkung des — und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis)	54	585—671
Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen (W. Raab, Wien)	51	125—184
Ikterus , Differentialdiagnose des — nach färberischen Merkmalen (H. Horsters, Berlin)	56	575—613
Infektionsresistenz , Endokrine Krankheiten und — (F. O. Höring, München)	52	336—374
Kala-Azar (Mittelmeer-) Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der — (Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta.) (B. Malamos, Hamburg)	52	1—75
Kältehämoglobinurie , paroxysmale und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin)	52	277—335

	Band	Seite
Ketonkörperbildung aus Aminosäuren (H. A. Heinsen, Gießen)	54	672—701
Kochsalz , Das — und seine Bedeutung in der Klinik (Hans Glatzel, Göttingen)	53	1—168
Kreislauf , Über die Regulation von — und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Leukämien , Vergangene und moderne Forschungen über die — im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme (A. Fieschi, Pavia)	51	336—442
— Die akuten (F. Rietti, Ferrara)	54	397—458
Leukoseforschung , Ergebnisse der — der letzten Jahre (J. Engelbreth-Holm, Kopenhagen)	56	267—304
Mensch und Chlorophyll (J. Th. Brugsch, Berlin)	56	614—656
Monocytenleukämie (W. Schultz und E. Krüger, Berlin)	56	56—100
Morphologie des Herzens , Die klinische — und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna)	51	531—622
Nebennieren , Erkrankungen der — (S. Thaddea, Berlin)	54	753—882
Neugeborenen-Anämien (Anaemia neonatorum) (H. Lehndorff-Wien)	52	611—667
Nicotinwirkungen und -schädigungen (L. H. Strauß, Köln)	52	375—438
Nierenpathologie , Filtrations- und Resorptionsleistung in der — (Hans Popper und Emil Mandel, Wien)	53	685—794
Ödemstehung , Die physikalisch-chemischen Grundlagen der — (H. v. Pein, Freiburg i. Br.)	56	461—515
Osteogenesis imperfecta congenita et tarda (S. Kramer, Kitzingen a. M.)	56	516—574
Ovalocytose , Die — (Elliptocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lambercht, Frankfurt a. M.)	55	295—319
Peptisches Geschwür (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
Porphyrinstoffwechsel , sekundäre Störungen (J. Brugsch, Berlin)	51	86—124
Pseudourämie , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen — und der echten Urämie (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	193—266
Respiratorischer Gaswechsel , Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
Rheumatisches Fieber , Klinik (G. Edström, Lund)	52	439—503
Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung). (F. K. Wehsarg, Aachen)	55	270—294
Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter (H. U. Köttgen, Münster)	56	1—55
Röntgenstrahlen , Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels — (K. Heckmann, Hannover)	52	543—610
Sacklung , Die Waben- und Sacklung beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn)	52	236—276
Saftströmung in der Niere, Blut- und — (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums) (F. Fuchs und H. Popper, Wien)	54	1—75
Salzmangelzustände und chloroprive Azotämie (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	51	623—701
Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes (H. Eppinger, Wien)	51	185—217
Scharlach , Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren (H. Manes, Hamburg)	51	40—85
Sichelzellenanämie (E. Vaubel, Leipzig)	52	504—542
Speicherkrankheiten , Die — (Thesaurismosen) (Richard Wagner, Wien)	53	586—684
Spontanhypoglykämien , Über — (F. Meythaler und M. Ehrmann, Rostock)	54	116—143
Sprue , Die einheimische. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.) (H. W. Hotz und K. Rohr, Zürich)	54	174—268

	Band	Seite
Stercobilin , Über — und Urobilin IX α (H. Halbach, München)	55	1—28
Sternalpunktion , Die Ergebnisse der — (N. Henning und H. Keilhack, Fürth)	56	372—460
Stillperiode , Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der — und ihre Behandlung (E. Preissecker, Wien)	54	702—752
Syndrom von Cushing , Das —, seine Analyse und Synthese (E. Kehrler, Marburg a. d. L.)	55	178—211
Thrombopathien , Die erblichen — (R. Jürgens, Berlin)	53	795—826
Thyreotoxische Krise , Die —, das thyreotoxische Coma (H. W. Bansi, Berlin)	56	305—371
Transmineralisation und vegetarische Kost (H. Kaunitz, Wien)	51	218—322
Tryptisches Geschwür (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
TuberKulin , Die klinische Bedeutung des — (A. Sylla, Halle a. S.)	54	527—584
Tuberkulose , Arthritis und — (Wilhelm Berger, Graz)	53	253—522
Ulcus rotundum ventriculi et duodeni . Peptisches und tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
Urämie , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten — (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	194—266
Urobilin IXα , Über Stercobilin und — (H. Halbach, München)	55	1—28
Vegetarische Kost , Transmineralisation und (H. Kaunitz, Wien)	51	218—322
Vektorkardiographie des Herzens , Grundzüge einer klinischen — — — (F. Schellong, Heidelberg) (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin)	56	657—743
Vitamin C , Über die Bedeutung des — — für die klinische Medizin (L. L. Kirchmann, Wassenaar, Holland)	56	101—153
Vitamine , Über den Stoffwechsel der — (W. v. Drigalski, Halle a. S.)	55	29—65
Wabenlunge , Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn)	52	236—276
Zuckerkrankheit , Die Behandlung der kindlichen — bei frei gewählter Kost (K. Stolte und J. Wolff, Breslau)	56	154—193